

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1926-1927. — N° 113

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE DU PROFESSEUR PIC

TUBERCULOSE ET MYCOSES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 2 juillet 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marc ROSETTE

né le 30 avril 1894, à Port-Louis (Ile Maurice)

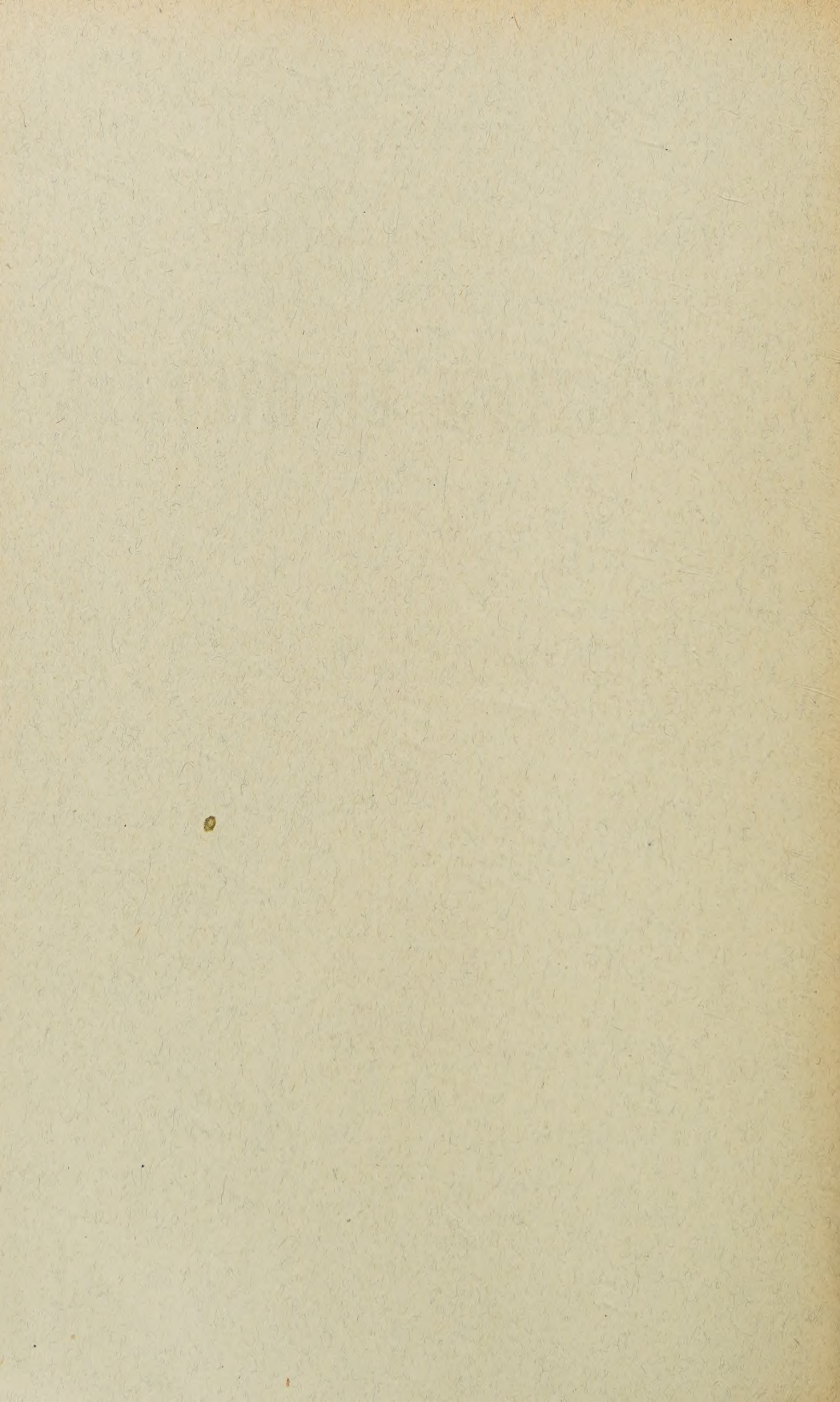


LYON

Imprimerie M. CAMUS & CARNET

3, Av. de la Bibliothèque

1927



TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE DU PROFESSEUR PIC

TUBERCULOSE ET MYCOSES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1926-1927. — N° 113

TRAVAIL DE LA CLINIQUE MÉDICALE DU PROFESSEUR PIC

TUBERCULOSE ET MYCOSES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 2 juillet 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marc ROSETTE

né le 30 avril 1894, à Port-Louis (Ile Maurice)



LYON

Imprimerie M. CAMUS & CARNET

3, Av. de la Bibliothèque

1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.
Doyen
Assesseur

M. L. HUGOUNENQ.
M. J. LEPINE.
M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM BARD.
Cliniques chirurgicales	PIC.
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BÉRARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	X.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET.
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET.
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON.
Anatomie pathologique	COLLET.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.	PAVIOT.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.	ETIENNE MARTIN
Pharmacologie	COURMONT (P.)
	SAVY.
	LEULIER.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de	Pathologie externe.	MM. VALLAS.
—	Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
—	Chimie minérale	BARRAL.
—	Urologie	GAYET.

R. UNIV.

BIBLIOTHEEK
LEIDEN

CHARGÉ DE COURS COMPLÉMENTAIRE

Anatomie topographique.	MM. THEVENOT Léon.
Puériculture et hygiène de la première enfance.	RHENTER.
Chirurgie expérimentale.	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET.	DUFOURT.
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André).	DUMAS.
SARVONAT	BONNET	CHALIER (Joseph).	GABRIELI E.
FLORENCE (G.)	RHENTER.	NOEL.	MANCEAU.
ROCHAIX	MAZEL.	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph)
CORDIER (V.)	SANTY.	DEVIC.	ROCHET (Ph.)
			WERTHEIMER.

M. BAYLE. Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PIC, président; GARIN, assesseur;
MM. ROUBIER et FAVRE, agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA REGRETTÉE MERE

A MON PERE, A MA TANTE, A MES FRERES ET SŒURS

Faible témoignage de profonde affection et de reconnaissance.

A MA FEMME

Qui fut toujours pour moi, au cours de mes études, une dévouée collaboratrice.

A MA BELLE-MERE

ET A

TOUS MES PARENTS DE MAURICE ET DE FRANCE

A FERNAND ROSS ET A SA FAMILLE

Témoignage de sincère amitié.

A RAYMOND PHILOGENE ET OSCAR GRANDCOURT

Témoignage de reconnaissance.

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE DOCTEUR A. PIC

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ

Dont l'enseignement à la Faculté, puis
à l'hôpital, a beaucoup contribué à no-
tre culture médicale. Nous l'assurons
de tous nos sentiments de profonde gra-
titude.

A MES JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. DELORE

CHEF DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et qui ne nous a ménagé ni sa peine ni ses conseils. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR O. MANTELIN

Qui a été pendant toutes nos études un guide précieux et sûr. Nous le remercions de son affectueuse et constante sollicitude à notre égard.

AVANT-PROPOS

Nous sommes heureux que l'usage nous permette d'exprimer ici les sentiments émus que nous éprouvons au terme de nos études dans cette Faculté de Lyon, où tous ceux qui ont été chargés de notre enseignement nous ont traité avec tant de bienveillance. Nous ne trouvons pas d'expressions pour exprimer à nos maîtres toute notre gratitude et nous nous contenterons de leur donner l'assurance que nous ferons de notre mieux, dans le pays lointain où nous sommes appelé à exercer, pour mettre à profit leurs enseignements et leurs conseils.

INTRODUCTION

La question des rapports du bacille tuberculeux avec les champignons a été maintes fois posée depuis la découverte de Koch, tantôt pour des raisons morphologiques par les bactériologistes et les parasitologues dans la recherche de la place que doit occuper le bacille de Koch dans la classification des microorganismes, tantôt pour des raisons anatomo-cliniques par des pathologistes qui ont été souvent frappés de l'identité parfois complète des phénomènes anatomiques et cliniques qui résultent de l'action pathogène du bacille tuberculeux et de certains champignons. Les acquisitions récentes relatives à l'agent de la tuberculose ont donné un regain d'actualité à cette question qui soulève de multiples problèmes touchant à des départements très divers de la science : biologie générale, médecine, mycologie, parasitologie..., problèmes les uns doctrinaux, les autres pratiques et pour la discussion desquels nous ne prétendons pas avoir la compétence nécessaire.

Il nous a paru intéressant néanmoins d'envisager dans une étude d'ensemble l'état actuel de la question. Si des auteurs éminemment qualifiés ont envisagé le sujet qui

nous occupe de leur point de vue spécial de bactériologiste, de mycologue, de dermatologiste, etc., aucune étude d'ensemble n'en a encore été faite du moins à notre connaissance. Dans une étude physiopathologique du terrain dans la tuberculose, P. Delore (1) revient à plusieurs reprises sur la parenté de la tuberculose avec les mycoses ; il montre notamment leur préférence commune pour une réaction acide du milieu ainsi que le caractère d'abord et surtout local de leurs lésions. C'est cette conception des analogies multiples de la tuberculose et des mycoses qu'il nous a paru intéressant de reprendre et de développer. Le sujet n'a pas qu'un intérêt théorique, au point de vue de la pathologie générale ; il intéresse le praticien aux yeux duquel les mycoses se présentent souvent comme une tuberculose ; il ne saurait laisser indifférent l'expérimentateur : si l'on admet la parenté mycosique de l'agent de la tuberculose, n'est-il pas indiqué pour mieux connaître sa biologie de chercher des notions nouvelles du côté des champignons parasites et pathogènes ?

Nous nous proposons d'envisager successivement les analogies de la tuberculose avec les mycoses au point de vue bactériologique, biologique, anatomo-clinique. Nous verrons ensuite que si la plupart des mycoses pulmonaires peuvent simuler la tuberculose, elles peuvent aussi lui être associées. Nous montrerons les difficultés et l'importance pratique d'un diagnostic exact.

Enfin nous émettrons quelques considérations d'ordre thérapeutique et nous étudierons jusqu'à quel point les analogies précédentes se poursuivent sur le terrain thérapeutique.

CHAPITRE PREMIER

ANALOGIES MORPHOLOGIQUES

Le polymorphisme du bacille tuberculeux avait déjà frappé les premiers observateurs ; aussi à diverses reprises a-t-on été tenté pour des raisons morphologiques de le classer parmi les champignons et les moisissures. Koch lui-même l'a d'abord rangé parmi les bactériacés, protistes végétaux plus ou moins apparentés aux algues ; il assimilait à des spores les parties claires qu'il constatait dans le bacille. Mais des études plus précises ont détaché peu à peu le bacille de Koch des bactériacés proprement dites.

Strauss (2) avait été surpris des filaments d'aspect mycélien observés parfois dans les vieilles cultures et les crachats. Klein comparait les ramifications de ces filaments aux Hyphes d'un mycélium.

Metchnikoff, Nocard et Roux, etc..., ont constaté dans

les cultures tuberculeuses âgées des bacilles à formes allongées, ramifiées, renflées ; les mêmes formes actinomycosiques ont été retrouvées par Arloing (3) dans les cultures amenées à végéter à 45 degrés, par Coppen Jones dans des crachats et dans les cavernes, par Babes et Levaditi (4) en inoculant des bacilles tuberculeux humains dans les méninges et le cerveau de lapins. Babes et Levaditi, puis Ferran chez des lapins tuberculisés ont vu que les bacilles se disposent avec au centre, un mycélium ramifié, et à la périphérie des crosses simulant celles des discomyces.

Pour Rénon (5) les formes actinomycosiques du bacille tuberculeux semblent relever d'une vitalité moindre ; l'étude de la tuberculose des animaux à sang froid plaide en faveur de cette conception. Les bacilles issus de la tuberculose des poissons présentent dans certains cas des formes ramifiées déviant des formes primitives (Dubard, Bataillon et Terre (6), Ledoux-Lebard (7), Rénon ajoute que cette idée peut conduire à la recherche de l'existence possible de la vie saprophytique du bacille de Koch.

Dostal (8), en 1910, étudiant la place à donner au bacille tuberculeux, conclut que c'est la forme parasitaire de certaines moisissures.

Plus récemment Bezançon et Philibert (9) apportaient au problème une importante contribution : « Si on fait des coupes de colonies développées en voiles à la surface du bouillon glycériné, on voit que ce voile n'est formé que pour une part seulement de bacilles acido-résistants, mais est constitué surtout par des colonies de substances non acido-résistantes, anastomosées entre elles, qu'on

retrouve dans la structure des colonies des discomyces » (Bezançon 10). Bezançon et Philibert ont également constaté la présence de corpuscules chromophiles à l'intérieur des bacilles, corpuscules subsistant après la bactériolyse, capables de reproduire des bacilles adultes et que tout permet de comparer à des spores. « Le microbe de la tuberculose n'est pas une bactérie banale, mais il a une place à part dans la classification microbiologique, non seulement par son acido-résistance, mais encore par sa morphologie même qui le rapproche des parasites végétaux, des discomyces, de l'actinomycose en particulier.

Est-il besoin enfin d'invoquer les acquisitions récentes relatives aux *formes filtrantes* du bacille. Les recherches de Philibert, Vaudrémer, Arloing, Dufourt et Malartre, Valtis, Hauduroy, ont montré la présence dans le filtrat de formes non acido-résistantes d'aspect filamenteux et mycélien, formes qui — fait encore plus surprenant — peuvent régénérer la forme acido-résistante classique. Arloing et Dufourt (11) ont montré d'autre part combien la filtration et la perte de l'acido-résistance modifiaient le pouvoir pathogène.

Ces mutations de forme et de virulence prouvent assez que le dogme de la fixité, de l'immutabilité du bacille tuberculeux toujours et uniquement acido-résistant, n'existe pas. « Le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose » (9).

D'ailleurs S. Arloing et P. Courmont n'avaient-ils pas montré par l'emploi des cultures homogènes que l'on pouvait « dégrader » le bacille tuberculeux de ses caractères classiques par des artifices de laboratoire ?

Ce polymorphisme ne doit pas surprendre si l'on admet comme nous la parenté étroite du bacille de Koch avec les moisissures. N'avons-nous pas des exemples remarquables de polymorphisme chez les champignons en général et en particulier chez ceux qui se rapprochent le plus de la tuberculose. Leur forme est subordonnée au milieu et varie selon que leur vie est parasitaire, saprophytique ou végétative. C'est ainsi que le sporotrichum de De Beurmann a dans les cultures l'aspect d'un champignon filamenteux et sporulé ; dans les tissus ou le pus, le parasite a un aspect tout différent, il ressemble souvent à un gros bacille court ; on peut suivre sur les cultures la transformation de cette forme modifiée de sporotrichum à la forme typique à mycélium ramifié (Gougerot). De même l'actinomyces bovis se présente sous des aspects différents suivant qu'on l'observe dans les tissus (grains jaunes avec filaments et massues) ou dans les cultures (formes filamenteuses seules, sans massue ni crosse). Chez l'*oidium albicans* la levure représenterait le mode végétatif normal du parasite ; le filament ne prendrait naissance que quand il est soumis à des conditions défectueuses de vitalité, comme on l'observe dans l'organisme ou dans des milieux très alcalins.

*
* *

A propos des formes filtrantes du bacille tuberculeux, il est d'un réel intérêt de signaler qu'il est une question du même ordre qui préoccupe actuellement les botanistes et les mycologues ; il s'agit de l'existence de *formes filtrables des bactéries végétales*, formes auxquelles

s'appliquent les termes *mycoplasme* (Eriksson, 12) ou *symplasme* (Lohnis, 13). Le professeur Beauverie (14) qui a consacré plusieurs études critiques à ce sujet et qui a bien voulu nous documenter, écrit : « Des microbiologistes ont affirmé que les bactéries peuvent au cours de leur évolution perdre leur individualité morphologique par disparition de la membrane et fusion des protoplasmes. Cet état qui n'aurait rien de commun avec l'autolyse de dégénérescence, serait au contraire le point de départ de la production d'éléments régénérateurs. »

Avec Lohnis, le symplasme bactérien a été cherché surtout chez l'*Azotobacter*, microbe du sol qui a la propriété de fixer l'azote de l'air ; certains auteurs en ont fait le prototype d'un polymorphisme extrême qu'ils tendent par ailleurs à généraliser à toutes les bactéries. « Le symplasme résulterait de la fusion normale des cytoplasmas et serait accompagné de la régénération d'éléments cellulaires par développement de corps souvent très petits, parfois même peut-être filtrables... Cette question du symplasme bactérien nous paraît se rattacher à celle de la filtrabilité des microbes, notamment celui de la tuberculose. » (Beauverie).

Nous voyons donc que les mêmes problèmes se retrouvent avec la même actualité en médecine et en botanique, tant les lois générales qui régissent les sciences ont de points communs.

Nous aurons montré, pensons-nous, tout l'intérêt de la question, quand nous aurons dit que l'*Azotobacter*, ce microbe du sol qui semble le mieux se prêter à l'étude du mycoplasme est classé parmi les bactéries, mais qu'il se

trouve comme l'agent de la tuberculose aux confins de ce groupe et présente de telles affinités avec certains champignons (Schizosaccharomyces) qu'on pourrait aussi bien l'y faire rentrer.

*
* *

Constatons donc que les notions actuelles coucourent toutes à prouver le polymorphisme de l'agent de la tuberculose et sa parenté avec les champignons. Mais est-ce un champignon véritable ? On ne peut l'affirmer, actuellement tout au moins. Ce qui nous semble établi, c'est qu'il se trouve aux confins du règne végétal, intermédiaire entre les bactéries et les champignons, mais se rapprochant plus des champignons dont il serait une forme de passage ; à lui s'applique le terme hybride de *mycobactérie* ou encore de champignon imparfait ou moisissure. Sartory (15), lui refuse l'épithète de bacille et le classe ainsi que les bacilles acido-résistants en général parmi les *Microsiphonés* ou *Oospora*. Les représentants de ce groupe, parasites de l'homme actuellement connus sont répartis dans les deux genres actinomyces et actinobacillus ; les lésions qu'ils provoquent ont été décrites par Roger sous le nom d'oosporose.

Remarquons que le terme d'Oospora est en réalité mal précisé, les mycologues discutant encore sur le nom générique à donner à des champignons inférieurs très voisins étiquetés diversement par les auteurs sous des noms divers : Oospora, Nocardia, Streptothrix, etc... Cette discussion en partie verbale d'ailleurs ne doit pas surprendre ; les champignons inférieurs dont il est question et

d'une façon plus générale les mycobactéries représentent un *caput mortuum* à la frontière des champignons et des bactéries : du fait même de cette situation le contenu comme le cadre se trouve flous. Il n'en reste pas moins que l'agent de la tuberculose apparaît comme une mycobactérie intermédiaire aux bactéries et aux champignons et devant être classé dans les Microsiphonés sous le vocable d'Oospora ou mieux d'actinomyces ⁽¹⁾.

(1) SARTORY et LANGERON accusent le terme d'Oospora de confusion et proposent de trouver un terrain d'entente sur l'ancien nom d'actinomyces.

CHAPITRE II

ANALOGIES BIOLOGIQUES

Sur le terrain de la biologie il existe de nombreuses analogies entre les mycoses et la tuberculose ; elles sont moins connues, et n'ont pas encore été étudiées avec l'idée de rapprochement qui nous dirige ici, du moins à notre connaissance. Nous leur accordons une importance particulière.

Nous envisagerons successivement :

- 1° Les analogies culturelles.
- 2° L'acido-résistance.
- 3° Les analogies au point de vue de la localisation du processus.
- 4° Les analogies d'ordre humoral.
- 5° La question du terrain.

I. — ANALOGIES CULTURALES

On sait qu'une *grande oxygénation* est nécessaire aux cultures tuberculeuses qui, analogues sur ce point aux champignons, se développent en surface, très avides d'oxygène.

D'autre part il est d'observation courante que les cultures tuberculeuses, comme les champignons, ont besoin d'humidité et que la dessiccation leur est néfaste : les recherches de Szaboky (16), celles plus récentes de Novy et Soule (17) ont bien montré que l'humidité de la surface du milieu était une condition essentielle au développement des cultures.

P. Delore (1) étudiant la *réaction du milieu* optima pour le bacille tuberculeux a montré que celui-ci s'accommode bien des milieux *acides* et même le préfère, analogue encore aux champignons.

A propos de la *composition des milieux de culture* nous savons la glycérophilie marquée du bacille tuberculeux : nous retrouvons cette glycérophilie chez beaucoup de champignons et notamment chez l'actinomyces. L'utilisation des sucres fournit aussi des analogies : l'utilisation du tréhalose notamment a suggéré à Frouin (18) une analogie biologique entre le bacille de Koch et les champignons.

L'aspect des cultures ne s'oppose pas au rapprochement : Sartory et Bailly (19) mentionnent même que les cultures sur milieux solides de certains oospora (Actinomyces minores) ont l'aspect de cultures tuberculeuses : elles sont ternes, poudreuses à la fin, généralement sans odeur.

Rappelons que Bezançon et Philibert (9) étudiant la structure des colonies tuberculeuses par la méthode des coupes ont constaté des filaments d'aspect mycélien ainsi que des corpuscules chromophiles assimilables à des spores.

II. ACIDO-RÉSISTANCE

Y a-t-il des champignons acido-résistants ? telle est la question que nous devons nous poser. A vrai dire nous manquons de documents à ce sujet, qui a été à peine effleuré par les mycologues. Nous devons signaler un travail du professeur Beauverie (20) qui a constaté que les spores d'un certain nombre de saccharomyces jouissent d'une très forte acido-résistance. Nous savons aussi que l'actinomyces bovis et le streptothrix asteroides retiennent assez fortement la fuschine de Ziehl, malgré l'action décolorante des acides.

A défaut d'étude approfondie de l'acido-résistance chez les champignons, nous pouvons invoquer l'*acido-résistance du bacille para tuberculeux* dont la parenté s'étend à la fois au bacille de Koch et aux champignons.

Pour ce qui est de leur parenté avec le bacille tuberculeux nous ne pouvons que le signaler, ne voulant pas rentrer ici dans les discussions qu'elle a soulevées et qui posent la question toujours d'actualité du saprophytisme du bacille de Koch.

Quant à leur parenté avec les champignons, elle a été étudiée par divers auteurs et notamment par Roger, puis Sartory. Parmi les Microsiphonés, agents des affections

décrites par Roger sous le nom d'oosporoses, il existe un genre *Actinomyces* minores, qui semble présenter tous les caractères des bacilles paratuberculeux. San Félíce (21) propose le premier d'incorporer des derniers aux oospora.

En 1909, dans son travail sur les oosporoses pulmonaires, Rogér (22) pose la question mais ne la tranche pas. En 1923, enfin, Sartory et Bailly (19) classe délibérément les *paratuberculeux* dans le groupe des *Oospora*, ainsi d'ailleurs que le bacille de Koch comme nous l'avons déjà dit. Si l'on accepte cette conception on voit que l'acido-résistance est un caractère très répandu chez les mycobactéries (1).

III. ANALOGIES TIRÉES DU CARACTÈRE LOCAL DES LÉSIONS

P. Delore (1) a déjà insisté sur ce fait que la tuberculose était d'abord et surtout une maladie locale, analogue aux mycoses ; c'est fort justement que Bezancón (10) écrit : « Cette moisissure n'agit pas de la même manière que les bactéries proprement dites, microbes de suppuration ou de septicémie ; comme les moisissures,

(1) D'ailleurs le pouvoir acido-résistant n'est pas un caractère fixe d'une espèce microbienne, il disparaît ou réapparaît sous l'influence des diverses conditions du milieu. KARWACKI et BOGACKA GUTENTAG (Recherches sur le pouvoir acido-résistant des bactéries. *Polsha Gazeta Lekarska*, T. V., n° 36, 5 sept. 1926), confirment l'existence des bacilles tuberculeux non acido-résistants. Ils ont observé par contre, que certains cocci et des levures sont doués, au même titre que les bacilles de Koch, du pouvoir acido-résistant.

elle a surtout une action locale ; le bacille de la tuberculose a pour effet de déterminer autour de lui des réactions cellulaires qui tendent à l'enkyster ; par les poisons adhérents (Auclair) qu'il laisse diffuser dans un court rayon, il tend à nécroser les cellules qui l'ont englobé et emmuré. Il ne sécrète pas, par contre, ni toxine soluble comme le bacille diphtérique, ni même d'endotoxine, comme le bacille d'Eberth ; la tuberculine qu'on a retiré des cultures sur bouillon glycérimé est une substance très spéciale, peu active sur les organismes sains, elle agit à dose infinitésimale, à la manière des substances anaphylactisantes protéiniques, sur les organismes tuberculeux ».

Comparons à cela ce que nous disent par exemple De Beurmann et Gougerot (23) sur *l'action des toxines sporotrichosiques*. « Dans la plupart des formes de sporotrichoses, l'action locale des toxines prédomine ; la mycose se résume en accidents locaux, les phénomènes généraux sont minimes ou nuls, la toxémie est au minimum. Localement, de même que pour la bacillo-tuberculose, la variabilité des lésions est expliquée par la virulence des parasites et surtout par leur nombre ; des parasites, virulents à l'état d'unité isolée, ou des parasites atténués, morts en micro-amas, ne produisent que des infiltrations lympho-conjonctives et de la sclérose ; des amas moyens de parasites déterminent le mycome classique à trois zones ; enfin des masses parasitaires énormes peuvent provoquer de la nécrose diffuse et de la caséification... Si les décharges de parasites et de toxines sont minimes, l'état général reste indemne. Si elles sont minimes, mais répétées ou continues, l'amaigrissement survient, puis l'anémie et même la cachéxie. Si les décharges se font à fortes

doses, mêmes espacées, la fièvre et des phénomènes infectieux parfois graves apparaissent grâce à l'état de sensibilisation. »

Il est curieux de constater que l'*action locale des toxines caséifiantes tuberculeuses paraît en partie conditionnée par l'acidité du milieu*. P. Delore (4) écrivait à ce propos : « Nous avons cru intéressant de rechercher si la biologie des végétaux et notamment des champignons offrait des faits analogues, c'est-à-dire montrant l'influence de la réaction acide du milieu sur le développement des lésions pathologiques. Nous en avons trouvé un exemple dans les observations de Nobecourt (24) sur le mécanisme de l'action parasitaire de certains champignons ; cet auteur, étudiant l'action de pourriture exercée sur divers fruits par le *Penicillium glaucum* et le *Mucor stolonifer* conclue que cette action est due à des toxines sécrétées par des champignons et que ces *toxines fongiques n'agissent qu'en milieu acide*. N'est-il pas frappant de constater que la toxine caséifiante des tissus tuberculeux, de même que la toxine des champignons précités, n'agit qu'en milieu acide ? Peut-être verra-t-on là un argument de plus en faveur de la parenté mycologique du processus tuberculeux. »

IV. ANALOGIES D'ORDRE HUMORAL

La notion de toxine mycosique nous amène à ouvrir un chapitre d'analogies d'ordre humoral.

L'existence de toxines paraît établie pour certaines variétés de champignons : *aspergillus fumigatus* et *niger*.

endomyces albicans, actinomyces, sporotrichum, certains blastomyces. « D'ailleurs des modifications humorales importantes sont souvent constatées au cours des mycoses pulmonaires ; on a pu trouver des *agglutinines et des sensibilisatrices* permettant de rechercher un séro-diagnostic ou une réaction de fixation. On peut, dans certaines mycoses, provoquer des *réactions spécifiques* par les injections de toxine qui se comportent comme la tuberculine et sont suivies non seulement d'une réaction locale au point d'inoculation, mais aussi d'une réaction au foyer lésionnel et d'une réaction générale avec frisson, élévation de température à 39 ou 40 degrés, douleurs diffuses, courbatures, réactions tout à fait comparables à celles observées dans la tuberculose après injection de tuberculine. » Nieaud (25).

D'une façon générale les réactions humorales produites par les infections mycosiques sont identiques à celles des infections microbiennes ; les champignons parasites agissent en grande partie par leurs toxines mais, plus encore que dans les infections microbiennes banales ce sont *les endotoxines* qui sont nocives plus que les exotoxines. Envisageons quelques cas particuliers.

Oosporoses. — Chez la malade de Petruschky (26) qui toussait, crachait et maigrissait, l'examen des crachats montra de longs filaments dont on obtint avec beaucoup de peine des cultures : celles-ci servirent à préparer une « *streptotrichine* » analogue à la tuberculine et dont l'injection fut suivie de la guérison de la malade.

Actinomycose. — Auclair (27) obtint avec le champi-

gnon de l'actinomycose un extrait éthéré nommé par lui *éthéroactinomycétine* et qui, injecté à la dose de 5 à 6 milligrammes dans le tissu sous-cutané produisit quelques lésions surtout au point d'inoculation. Verliac (28) appliquant à son tour à l'actinomyces les recherches d'Auclair sur les poisons du bacille de Koch a montré que le champignon doit son action pathogène à une endotoxine non diffusible qu'on peut extraire artificiellement des corps microbiens par macération dans l'éther, et dont l'injection reproduit chez l'animal les mêmes lésions que l'inoculation d'actinomycètes vivants.

Aspergillose. — L'existence d'une toxine aspergillaire est établie par plusieurs auteurs (Ceni et Besta, 29 : L. Gauthier, 30, etc...). Lucet (31) a signalé une substance hyperthermisante dans les cultures d'*aspergillus fumigatus*. Tout récemment Macaigne et Nicaud (32) ont signalé que les intradermo-réactions montrent dans l'aspergillose pulmonaire une réaction positive à caractère nodulaire pouvant durer une quinzaine de jours et permettant de dépister les associations tuberculo-mycosiques : *cette réaction locale s'accompagne d'une réaction au foyer aspergillaire avec poussée congestive* et les auteurs rapprochent l'action des antigènes aspergillaires de celle de la tuberculine.

Blastomycoses et muguet. — Charrin et Ostrowsky (33), Roger (34), puis Concetti (35) ont étudié les toxines de l'*Endomyces Albicans* ou champignon du muguet. Ces auteurs ont constaté que ce champignon peut former des substances vaccinales.

Malvoz (36), pour quelques espèces de Blastomycetes a signalé l'existence d'agglutinine et d'une véritable sensibilisatrice.

Sporotrichose. — D'après De Beurmann et Gougerot (23), les toxines insolubles adhérentes aux parasites ont des actions comparables à celles des toxines tuberculeuses d'Auclair ; *l'éthéro-sporotrichosine* provoque surtout la dégénérescence épithélioïde, la *chloroformo-sporotrichosine* surtout l'infiltration lympho-conjonctive ; les toxines solubilisables ont à la fois une action locale et générale diffusible. On sait que le sporotrichum provoque la formation d'agglutinines et de sensibilisatrices spécifiques : le sérum des sporotrichosiques possède des propriétés agglutinantes et fixatrices, décrites par Widal et Abrami (37) et ces réactions ont permis le *séro-diagnostic* et une *réaction de fixation* de la maladie.

L'analogie de la sporotrichose avec la tuberculose peut être poussée plus loin ; « la sporotrichose, écrit Langeron (38) n'immunise pas ; bien au contraire, *une première atteinte sensibilise* en quelque sorte l'individu qui devient plus apte qu'un autre à prendre cette maladie. Un des arguments en faveur de la nature mycosique de la tuberculose est justement le fait que cette maladie est particulièrement grave chez les sporotrichosiques ; les deux infections s'aggravent mutuellement ; ces phénomènes ont été considérés comme anaphylactiques ».

Ajoutons que des sérums anti-sporotrichosiques ont été obtenus par divers auteurs (Abrami, Brissaud, Joltrain, De Beurmann et Gougerot).

En résumé on a pu mettre en évidence l'existence de

toxines et de réactions humorales d'origine mycosique qui rapprochent singulièrement les mycoses des infections bactériennes et notamment de la tuberculose.

V. — LA QUESTION DU TERRAIN

On sait quel rôle joue le terrain organique dans l'évolution de la tuberculose chez l'homme et P. Delore a consacré sa thèse inaugurale à ce sujet. Quel est la part du terrain dans le développement des mycoses ? C'est une question encore mal élucidée à laquelle nous pouvons cependant répondre par quelques documents.

Un exemple classique est celui de l'*oidium albicans* dont le développement ne s'opère chez l'homme que dans des conditions déterminées de fléchissement de l'état général.

C'est aussi un fait bien connu en clinique que les *teignes* frappent les enfants débiles (Sabouraud). « Il est très certain, écrit Bodin (39) dans son livre sur les Champignons parasites de l'homme, qu'il y a des individus réfractaires à une mycose donnée, du fait de leur âge, ou de toute autre condition difficile à préciser. Ainsi, la *tondante rebelle du cuir chevelu* est l'apanage de l'enfant et, après la puberté les modifications que cette évolution de l'organisme détermine sur le tégument cutané, rendent le développement de cette teigne si difficile qu'il est de règle de la voir disparaître spontanément à l'âge pubère. » Sartory et Bailly affirment que le terrain joue un rôle important dans la transmission des maladies cryptogamiques. C'est là qu'il faut chercher l'explication de l'immunité dont jouissent certains individus soumis à des contaminations mycosiques continues : (*furus* par exemple).

CHAPITRE III

ANALOGIES ANATOMO-CLINIQUES

On sait que les lésions mycosiques sont des plus variées, mais que d'une façon générale elles simulent fréquemment la tuberculose aussi bien anatomiquement que cliniquement. Les mycoses peuvent reproduire toutes les variétés de lésions tuberculeuses macroscopiques et microscopiques ; et c'est ici pour nous l'occasion de rappeler la non-spécificité de la cellule géante et du follicule tuberculeux, chose admise sans conteste depuis les travaux importants de Nicolas et Favre (40). D'après ce que nous savons aujourd'hui il est à penser que de nombreuses confusions ont été jadis commises, des malades étant considérés comme des tuberculeux et traités comme tels alors qu'un traitement ioduré, précoce les aurait sans doute rapidement guéris.

Certaines mycoses méritent à ce point de vue une mention spéciale et en premier lieu celle dont l'agent a été

rapproché du bacille tuberculeux pour des raisons morphologiques : les oosporoses. Il est à peine besoin de dire que nous n'avons en vue ici que les mycoses pures de toute association tuberculeuse, nous réservant d'envisager ultérieurement la coexistence de mycoses et de tuberculose.

OOSPOROSES

Nous distinguons les oosporoses proprement dites de Roger, et l'actinomycose de Poncet et Bérard.

a. **Oosporoses proprement dites.** L'identité des lésions est complète : tubercules caséux crus ou ramollis, nodules tuberculiformes, cavernes, lésions granuleuses, abcès froids, cellules épithélioïdes et cellules géantes ont été retrouvées dans les oosporoses de l'homme et de l'animal, au cours d'observations cliniques ou expérimentales. Dans l'observation de Flexner (41) on trouva à l'autopsie une caverne dans le poumon, des granulations d'apparence tuberculeuse sur le péritoine, dans le foie et la rate. Les lésions étaient sous la dépendance de microbes acido-résistants qu'on a ensuite appelé streptothrix pseudo-tuberculosis de Flexner. C'étaient également des filaments acido-résistants qu'on trouva dans les expectorations d'un malade observé par Aoyama et Miyamoto. Le poumon renfermait une masse caséuse creusée d'une caverne à parois tomenteuses. Norris et Laskin (42) ont rapporté deux observations de broncho-pneumonie d'apparence tuberculeuse qui était due à un oospora cultivable sur bouillon

et gélose. L'inoculation sous-cutanée des cultures provoqua chez le lapin un abcès, l'injection intra-trachéale provoqua une suppuration du poumon et de la plèvre. Chez l'homme comme chez les animaux, les lésions oosporiques des poumons peuvent donner des pleurésies purulentes : c'est ce qui eut lieu dans les cas de Butschotz, Berestnnett, Birt et Leishmann (42). L'observation de Birt et Leishmann est particulièrement intéressante. A la suite d'une diphtérie, un homme de 26 ans maigrit, eut une expectoration renfermant des bacilles analogues à des bacilles tuberculeux. Il succombe onze jours après son entrée à l'hôpital. L'autopsie montre une pleurésie purulente et quelques lésions d'apparence tuberculeuse dans un poumon. Le pus pleural et celui de la lésion pulmonaire renfermaient des filaments mycéliens dont la culture donna un oospora et dont l'inoculation au cobaye provoqua en cinq ou six semaines une suppuration caséeuse au point d'inoculation. Dans l'observation de Roger, Bory et Sartory (43) il s'agissait d'un homme de 35 ans qui présentait très fréquemment des crises de dyspnée depuis l'âge de 5 ans. Après une broncho-pneumonie mortelle l'autopsie permet de constater de nombreuses cavernules tapissées de grains blancs contenant l'oospora pulmonalis qui, injecté au cobaye, donna une mycose avec nodules tuberculiformes. Des observations analogues ont été recueillies par Roger (22), Ridet (44), Thiriet (45), Langeron (46), Nicaud (25), etc.

Au point de vue clinique, la ressemblance entre la tuberculose et les oosporoses est étroite. Dans les deux cas on observe des accidents aigus et chroniques. Les accidents aigus, causés par des actinomycètes du groupe mineurs,

sont suivis comme les tuberculoses aiguës d'une généralisation rapide. Le diagnostic précis n'est possible que par l'identification du parasite. Certains mineurs et les majeures et bréviours produisent, au contraire, des accidents d'allure chronique. La généralisation est lente ; les manifestations ressemblent à la phthisie tuberculeuse des adultes, aux tuberculoses cutanées et osseuses. Il semble que le parasite prépare en quelque sorte le terrain qui est envahi secondairement par les microbes pyogènes ; ce sont eux qui produisent la destruction des tissus, ainsi que le cortège des symptômes généraux, fièvre et cachexie.

L'appareil respiratoire est particulièrement propice au développement des oosporas ; en fait l'oosporose pulmonaire a été étudiée par de nombreux auteurs. « De toutes les affections à oosporas, écrivent Sartory et Bailly (19), l'oosporose pulmonaire est de beaucoup la plus fréquente et la plus importante de par sa gravité et ses points d'analogie nombreux avec la tuberculose pulmonaire ». Le plus souvent on se trouve en présence de malades qui maigrissent, toussent et crachent ; on pense à la tuberculose et l'examen des crachats peut accentuer l'erreur en révélant des formes bacillaires acido-résistantes ; le diagnostic est beaucoup plus simple lorsqu'on trouve dans les crachats des filaments ramifiés. L'évolution est le plus souvent chronique et l'état général est longtemps conservé ; cependant les affections secondaires banales peuvent intervenir ici comme au cours de la tuberculose, déterminant de la fièvre et de la cachexie. Des cas mortels ont été rapportés, simulant la broncho-pneumonie tuberculeuse ainsi que des accidents aigus suivis d'une généralisation rapide.

b) **Actinomycose.** — Les lésions en sont trop connues pour que nous les rappelions. L'envahissement de l'appareil respiratoire par l'actinomyces bovis se traduit dans la majorité des cas par des symptômes simulant la tuberculose pulmonaire ou pleurale, et en fait dans la plupart des observations publiées les malades ont été considérés d'abord et pendant un temps plus ou moins long comme des tuberculeux. Dans la *forme broncho-pulmonaire* de Poncet et Bérard le début est parfois aigu, fébrile ; mais bien plus souvent il est insidieux ; peu à peu s'établissent les signes d'une bronchite chronique avec poussée congestive évoluant soit vers la sclérose, soit vers le ramollissement avec formation de petites cavernes à parois scléreuses. Les signes physiques n'ont rien de spécial si ce n'est leur siège : les lésions occupent en effet de préférence les bases des poudons ; lorsqu'elles siègent au sommet, la confusion avec la tuberculose est presque inévitable. Les signes fonctionnels consistent en toux, expectoration purulente, parfois hémoptysies, fièvre irrégulière. Seules des nuances cliniques différencient les deux maladies : l'état général de l'actinomycosique est pendant longtemps moins altéré que celui du tuberculeux ; les douleurs thoraciques sont plus fréquentes et plus marquées ; enfin l'expectoration a parfois une odeur fétide assez particulière ; mais c'est seulement l'examen bactériologique de cette expectoration qui peut permettre le diagnostic. La forme *pleuro-pulmonaire* avec ses lésions superficielles prêtent beaucoup moins à confusion.

Dans sa localisation *iléo-caecale*, la tumeur actinomycosique au début, avant qu'elle n'infilte la paroi abdominale, peut être confondue, on le sait, avec le tuberculome.

Dans le tissu cellulaire on voit des abcès chroniques fistuleux rappelant beaucoup ceux de la tuberculose, remplis de masses fongueuses. Les os atteints sont spongieux, friables, creusés de cavités à parois fongueuses contenant souvent des séquestres.

c, **Mycétomes (Nocardoses).** Dans un article de la Presse Médicale, du 22 août 1925, Gougerot fait une étude d'ensemble sous le nom de « Tuberculoses et Nocardoses » d'un syndrome caractérisé par des lésions éléphantiasiques ulcéreuses et fistuleuses recto-ano-périnéo-génitales et buccales. Ce syndrome qui, par ses caractères anatomo-cliniques toujours identiques, est facile à reconnaître, mérite d'être mieux connu. « Ce sont, écrit l'auteur, des lésions éléphantiasiques siégeant d'ordinaire au pourtour anal (parce que venant le plus souvent d'une rectite de même nature), envahissant le périnée, les régions fessières, les organes génitaux, etc., plus rarement atteignant la langue, la bouche, le palais, le cou. Les régions envahies sont déformées par la tuméfaction éléphantiasique, bosselées de gommes et d'abcès fermés ou ouverts, elles sont donc parsemées d'ulcérations ou de fistules suppurantes, parfois de placards végétants ; les ganglions sont inconstamment pris, l'évolution est très lente ; l'état général finit par s'altérer et les malades se cachectisent ; les traitements paraissent peu efficaces. L'étude bactériologique, complète de 14 cas, m'a permis de démontrer la tuberculose par l'inoculation au cobaye dans 7 cas (50 %) des Nocardoses dans 4 cas (par constatation directe dans 3 cas et par séro-diagnostic dans 1 cas), donc dans 30 pour 100 ; les recherches sont res-

tées négatives dans 1 cas, un cas doit être mis à part étant dû à une infection mixte tuberculose et nocardose. »

L'auteur ajoute : « Nous avons limité cette étude à ces deux groupes de localisation recto-ano-génitale et buccale ; mais le rapprochement et souvent l'identification s'impose avec les éléphantiasis fistuleux des membres, parfois de la main et des membres supérieurs, le plus souvent du pied et de la jambe. C'est le même processus d'infiltration éléphantiasique avec gommes, abcès, fistules, ulcérations, placards végétants et, au point de vue étiologique, on retrouve les deux mêmes grandes causes : *tuberculoses et mycoses* (*Nocardia*, *Madurella*, *Aspergillus*, etc., des pieds de Madura ou Mycétomes) ; *on peut même être étonné que l'analogie n'ait pas plus tôt frappé les observateurs.* »

L'évolution est très lente, mais parfois au processus chronique peuvent s'ajouter des infections secondaires qui peuvent donner une fébricule (38° le soir). A la longue, du fait de la suppuration de l'infection primitive et des infections surajoutées, les malades se cachectisent comme tous les suppurents chroniques ; ils maigrissent, pâlissent et deux des malades sont morts lentement, comme meurent les tuberculeux osseux.

Au point de vue de l'histologie pathologique, sauf les nodules gommeux complets et sauf la polynucléose, il n'y a pas de différence nette entre les lésions tuberculeuses et nocardiaques et le diagnostic histologique serait aléatoire si l'on ne rencontrait pas de filaments de *nocardia* dans les infiltrats cellulaires à l'intérieur d'une cellule géante.

ASPERGILLOSE

L'aspergillose expérimentale a été pour la première fois étudiée par Dieulafoy, Chantemesse et Widal (47) et déjà les analogies avec la tuberculose étaient bien mises en évidence par ces auteurs. Les pigeons inoculés avec l'*aspergillus fumigatus* présentaient au niveau du plancher buccal un nodule blanchâtre d'apparence caséuse du volume d'un poids à celui d'une petite noisette. Dans le poumon elle affecte la forme de granulations tuberculeuses typiques, représentées par des tubercules miliaires, tantôt transparents, tantôt opâques, isolés, disséminés ou agglomérés en masses caséuses, à la façon des tubercules de Laënnec. Ces tumeurs ne renferment pas de bacille de la tuberculose mais contiennent à leur centre un mycélium de champignon dont la culture a montré être de l'*Aspergillus Fumigatus*. En inoculant des spores de l'*Aspergillus* ainsi cultivé à des pigeons, ces auteurs ont obtenu expérimentalement, suivant la voie d'inoculation et suivant la dose inoculée, une évolution plus ou moins rapide des différentes lésions tuberculeuses qui se développent spontanément chez ces animaux. L'inoculation, pratiquée dans la veine axillaire du pigeon, amène la mort en 3 ou 4 jours : le foie est farci de granulations miliaires moins grosses qu'une tête d'épingle ; le poumon ne contient que quelques granulations très petites et discrètes. Injectées dans la trachée, les spores tuent les animaux en 10 ou 20 jours, suivant la dose. Les lésions sont alors prédominantes dans le poumon où les tubercules agglomérés peuvent simuler des blocs d'infiltration pneumoniques ou

former des masses caséuses. Les lésions histologiques, qui sont de tous points comparables à celles de la tuberculose bacillaire sont particulièrement intéressantes à étudier dans les différentes formes de cette mycose. Sur une coupe de poumon on voit une grande quantité de nodules tuberculeux entourés à leur périphérie de cellules géantes. Quelques-uns de ces tubercules ont atteints *l'évolution fibreuse*, le centre n'est plus représenté que par un protoplasma fibrillaire contenant de petits blocs bleuâtres, vestiges du champignon, ou ne renfermant plus rien, comme si le tubercule avait détruit le parasite : preuve d'une guérison locale.

Renon (48) dans une étude approfondie de la pseudo-tuberculose aspergillaire expérimentale arrive à des conclusions qui ne diffèrent pas beaucoup de celles des précédents auteurs. « Il faut noter, écrit-il, à ce sujet qu'on n'arrive pas chez les animaux toujours à la formation du tubercule, en leur injectant des spores. L'*aspergillus* tout comme le bacille de Koch ne produit des tubercules que quand l'organisme a le temps de réagir et si après l'injection dans les veines d'un lapin ou d'un pigeon on ne note chez le premier dans le foie et chez le second dans le poumon que quelques tubercules, le foie et le poumon sont néanmoins farcis de rameaux mycéliques abondants qui cultivent sur le liquide de Raulin mais qui n'ont pu réaliser avant la mort de l'animal le stade de défense qui se serait produit dans la suite. De même chez le lapin l'injection des bacilles de Koch dans les veines tue l'animal en quelques jours sans qu'il se produise de tubercules avec bacilles en abondance dans tous les organes, tandis qu'au contraire les tubercules apparaissent en trois ou

quatre semaines après l'injection dans le péritoine. Les lésions macroscopiques, ajoute-t-il, de la pseudo-tuberculose simple et primitive ne diffère en rien chez les animaux de celles produites par la tuberculose de Koch : les lésions portent surtout sur le foie et sur le poulmon ou sur les reins, suivant l'animal. Dans tous les cas les tubercules, de grosseur variable d'une tête d'épingle à un petit pois, passent par toutes les formes macroscopiques ordinaires du tubercule : dégénérescence vitreuse, caséification, avec parfois formation de véritables cavernes ; d'autres fois, c'est une infiltration tuberculeuse en nappe. Le tubercule aspergillaire peut passer à l'état fibreux, et c'est un des modes de guérison que nous avons observés souvent chez nos pigeons morts spontanément où ces tubercules fibreux se rencontraient à côté de tubercules plus jeunes et en pleine période d'activité. » D'autres auteurs comme Bodin et Savoure (49), Renon et Sergent (50), Macaigne et Nicaud (51), ont attiré l'attention sur le caractère sclérosant extensif des lésions expérimentales ainsi que sur l'aptitude à la fois thrombosante et nécrosante de l'*Aspergillus*, caractères que nous retrouverons en pathologie humaine.

En pathologie humaine la lésion la plus fréquente est pulmonaire. Les lésions assez comparables à celles observées chez l'animal sont toujours type nodulaire et ressemblent macroscopiquement à celles de la tuberculose avec lesquelles elles risquent d'être confondues. Tantôt disséminées dans les deux poulmons, tantôt localisées à un sommet elles forment des foyers arrondis de dimensions très variables de couleur blanchâtre, tachetée de vert noirâtre ; on voit souvent des bronches dilatées ou de pe-

tites cavernes (Saxer). La sclérose extensive est la lésion la plus constante. Il faut y ajouter l'aptitude à la fois nécrosante et thrombosante de l'*Aspergillus*, sans doute d'origine toxinique ou diastasique analysée dans l'étude anatomique de Macaigne et Nicaud (51). Ces auteurs s'expriment comme suit : « L'examen des lésions plus périphériques encore révèle enfin une action très intéressante du parasite, c'est une action nécrosante. Une bande de mortification sous forme de broncho-pneumonie d'aspect nécrotique encadre les foyers mycosiques. Cette aptitude nécrosante de l'*Aspergillus* a été reconnue par de nombreux auteurs. Elle est signalée dans les autopsies de Virchow, de R. Boyce. Elle est constante dans l'aspergillose expérimentale (Renon, Bodin et Savoure). Une toxine émanée du mycélium pourrait peut-être comme la thrombose expliquer cette nécrose. On peut penser que comme le bacille de Koch, l'*aspergillus* secréterait des toxines nécrosantes et des toxines sclérosantes, ces dernières engendrant le processus de sclérose très actif autour des foyers et quelquefois progressif (observation Renon et Sergent) ».

En clinique si l'aspergillose primitive est rare relativement à l'aspergillose secondaire ou associée à la tuberculose elle n'en est pas moins intéressante. Les premières observations furent relatées par Dieulafoy, Chantemesse et Vidal (47). « Nous avons observé, écrivent ces auteurs, trois malades atteints d'une pneumonie dont l'évolution est celle de la tuberculose pulmonaire chronique. Elle est caractérisée par de l'essoufflement, de la toux, de l'expectoration purulente, de petites hémoptysies à répétition et parfois des manifestations pleurales. L'examen de la poitrine décèle des signes de bronchite et d'induration pul-

monaire, en général localisée, se révélant par la faiblesse de la respiration et un peu de submatité. La température est relativement peu élevée et cependant les malades pâlisent, maigrissent et passent par des alternatives d'aggravation et d'amélioration. Dans aucun cas nous n'avons constaté la présence de bacille de Koch dans les crachats, mais l'examen microscopique et leur inoculation a donné une fois, chez un pigeon, une tuberculose mycosique due à l'*aspergillus fumigatus* et dans un autre cas l'ensemencement des produits de l'expectoration a fourni une culture d'*aspergillus*. »

Puis Renon (52) rapporta l'observation d'une famille de peigneurs de cheveux que nous transcrivons afin de mettre en évidence les analogies frappantes entre la tuberculose de Koch et la pseudo-tuberculose aspergillaire

Toute une famille entière, le père, la mère et le fils sont peigneurs de cheveux dans un atelier commun. Ils exerçaient depuis de longues années cette industrie à Gentilly, quant au mois de juillet 1895, sur le conseil de M. Féré, ils se décidèrent à se transporter à la campagne pour se fixer à Savigny-le-Temple ; nous avons visité les deux ateliers et nous n'avons pas eu de peine à nous convaincre de la supériorité hygiénique de la nouvelle installation : c'est là que nous les avons examinés à fond et que nous avons fait toute notre enquête au mois d'août de cette même année.

A. — Le fils, âgé de seize ans, ne peigne les cheveux que depuis quelques mois seulement : il tousse et crache un peu mais ne nous a paru atteint que de légère trachéite, car nous n'avons rien trouvé, ni dans sa poitrine à l'examen stéthoscopique, ni dans ses crachats sur lamelles et par cultures ; il est donc complètement indemne de tuberculose aspergillaire.

B. — M. P..., âgé de 37 ans, est malade depuis 13 ans. Apprenti dans ce métier dès l'âge de 15 ans, ce n'est que

9 ans plus tard en 1882, qu'il fut atteint brusquement, sans raison, sans symptômes de bronchite antérieure, d'une hémoptysie violente qui ne céda qu'au bout de quelques jours. Les hémoptysies se répétèrent et pendant 18 mois ne cessèrent point ; elles s'accompagnaient de toux et d'amaigrissement et pendant quelques mois le malade dut s'aliter, en proie à une fièvre violente, à d'abondantes transpirations et à une toux pénible suivi d'une expectoration verdâtre muco-purulente, souvent striée de sang. M. P... vit à cette époque un grand nombre de médecins, les uns dans les hôpitaux, les autres à Gentilly et à Paris ; tous le déclarèrent atteint d'une tuberculose pulmonaire du côté gauche, parvenue à sa dernière période et pronostiquèrent une issue fatale à brève échéance : il y a neuf ans de cela. Soigné par des injections sous-cutanées d'eucalyptol, le malade sortit peu à peu de cet état inquiétant, et se rétablit progressivement ; il a considérablement engraisé et présente actuellement un véritable embonpoint ; l'appétit est excellent ainsi que le sommeil. Il accuse de temps à autre et encore assez fréquemment des hémoptysies, mais se plaint surtout d'une toux incessante, pénible, accompagnée d'une expectoration très abondante, suivie d'une oppression qui se manifeste au moindre effort : jamais il n'a présenté de pseudo-asthme ni le jour ni la nuit.

M. Féré qui le soignait depuis quelque temps à l'hospice de Bicêtre où il venait le consulter fut surpris de l'allure bizarre de sa tuberculose. A l'examen physique on est frappé d'une légère rétraction du côté gauche, au sommet, et à ce niveau on constate une matité presque complète en avant et en arrière. A l'auscultation, on entend quelques râles sibilants du côté droit et quelques râles de congestion à la base du même côté. Du côté gauche les lésions sont plus marquées : on perçoit sous la clavicule de gros râles sous-crépitants que l'on retrouve en arrière dans la fosse sus-épineuse, accompagnés d'un peu de souffle et de quelques râles sibilants ; il ne nous semble pas douteux qu'il n'y ait là une cavité, mais une cavité en voie de cicatrisation, car nous n'avons pas trouvé de gargouillement net même après la toux. Ces raisons ainsi que l'exagération par places des vibrations thoraciques à ce sommet, nous font admettre la présence, en plus des lésions indiquées, d'un processus sclérosant indiscutable.

Dans les antécédents du malade nous ne trouvons rien d'important à relever ; il est issu d'un père inconnu et d'une

mère morte d'une septicémie succédant à la plaie gangréneuse produite par un trocart, alors qu'au cour d'une affection cardiaque, on lui faisait une septième ponction d'ascite. Il n'eut jamais aucune affection dans sa jeunesse et fit son service pendant cinq ans dans les cuirassiers ; il n'a pas eu la syphilis. Il y a 22 ans qu'il exerce la profession de peigneur de cheveux.

C. — Mme P..., âgée de quarante ans aide son mari dans son travail depuis son mariage, c'est-à-dire depuis vingt ans. Ce n'est que sept ans après, en 1881, qu'elle fut brusquement prise, elle aussi sans affection broncho-pulmonaire antérieure, d'hémoptysies suivies d'accident de congestion du côté du poumon gauche. Le tout céda assez rapidement, et pendant longtemps elle ne paraît avoir gardé de cette atteinte qu'un peu de toux et quelques crachats. Pourtant les hémoptysies n'ont jamais complètement cessé, et, malgré une bonne santé apparente, malgré la conservation de l'appétit, elle a commencé à maigrir d'une façon assez sensible depuis quelques mois. L'examen du thorax révèle un peu de submatité en avant sous la clavicule du côté gauche et de vraie matité dans la fosse sous-épineuse de ce côté. A l'auscultation, on constate quelques craquements secs en arrière, et de l'expiration prolongée et soufflante en avant. Ni dans ses antécédents héréditaires, ni dans ses antécédents personnels, on ne trouve trace de tuberculose. Elle s'est toujours très bien portée, toujours bien réglée, elle a eu 6 enfants dont un seul est vivant : elle fit quatre fausses-couches et perdit un enfant de 2 ans de convulsions. Telle est l'histoire clinique de cette famille. Elle nous permet de conclure à l'existence, chez deux de ses membres, d'une tuberculose pulmonaire à allure spéciale, à évolution lente, en voie de rétrocession chez l'un d'eux, en voie de développement chez l'autre.

Tous les examens et toutes les expériences semblent nous autoriser à conclure à l'existence de deux cas de tuberculose aspergillaire simple, l'*Aspergillus Fumigatus* étant seul et primitivement en cause, et le bacille de Koch n'ayant joué aucun rôle ni primitif ni secondaire. L'absence de ce microbe dans les crachats reconnue sur lamelles et par inoculation, la présence de formes mycosiques retrouvées dans les cultures, la virulence de l'agent pathogène, sa présence dans les poussières et dans la farine, la reproduction expérimentale de l'affection sur les pigeons : tout permet de l'affirmer.

Récemment, Macaigne et Nicaud (51), puis Grandsire (53), ont repris l'étude de l'aspergillose pulmonaire primitive. Grandsire décrit ainsi la forme pseudo-tuberculeuse : « Le début est marqué par une toux sèche et souvent par une hémoptysie ; en même temps il peut y avoir de la fièvre, une certaine déperdition des forces suivie de troubles digestifs. Le malade maigrit... En somme nous notons tous les signes fonctionnels d'une tuberculose au début avec tendance marquée aux hémorragies pulmonaires. Les signes physiques d'induration puis de ramollissement pulmonaires sont identiques à ceux de la tuberculose, siégeant habituellement comme eux au sommet. Cependant les troubles de l'état général ne s'accroissent point. La régression est presque toujours la règle ; l'aspergillus disparaît peu à peu dans l'expectoration et la guérison définitive s'obtient le plus souvent par sclérose progressive des lésions après une durée de plusieurs années. » Mais des cas mortels ont été rapportés ; après une évolution très lente la mort est survenue brusquement après trois jours de dyspnée et de cyanose chez le malade de Macaigne et Nicaud (51) ; Baccarani (54) a décrit une forme aiguë pulmonaire entraînant la mort en deux mois avec des signes typhoïdiques.

BLASTOMYCOSES

Les levures pathogènes peuvent produire des lésions extrêmement variées, soit localisées, soit généralisées.

Les *blastomycoses cutanées* sont les plus fréquentes. La dermatose américaine ou maladie de Gilchrist présente les

plus grandes analogies avec la tuberculose. Elle est assez fréquente aux Etat-Unis et Darier, dans son précis de dermatologie, en décrit deux formes : la dermatite blastomycétique qui donne un grand placard rouge infiltré, de contours irréguliers, à la fois bourgeonnant, papillomateux et ulcéreux rappelant une *tuberculose verruqueuse* ; et la dermatite ou granulome à coccioïdes qui se présente sous forme d'éruptions papulo-pustuleuses et de gommes cutanées ; il en résulte une dermatite papillomateuse qui simule la tuberculose ou le mycosis fongoïde. Comme dans le type précédent l'évolution est très lente et peut durer des mois et des années, avec conservation relative de l'état général. Pourtant la guérison spontanée est très rare, le plus souvent les lésions cutanées se généralisent aux viscères et produisent la cachexie et la mort. La propagation se fait par les voies lymphatiques et par le sang et on constate à l'autopsie des foyers ou nodules de toutes dimensions dans les poumons, la rate, le foie, les reins, les surrénales et même les os et méninges. Une fièvre rémittente et des sueurs nocturnes sont des symptômes constants à la fin de la maladie.

« Puis viennent des blastomycoses du cerveau, véritables méningites, des blastomycoses de la colonne vertébrale simulant le mal de Pott, des tumeurs inflammatoires du maxillaire inférieur, des ganglions mésentériques ; enfin des entérites constituant une réelle blastomycose intestinale (Sartory et Bailly). » « Le début peut être articulaire ou osseux ; les foyers profonds arrivent à se fistuliser à la peau ; la fièvre peut alors s'allumer ; le tableau est celui de l'ostéite tuberculeuse. »

Blastomycoses pulmonaires. Divers monilia et notamment ceux du groupe monilia albicans, peuvent non seulement vivre en saprophytes dans les cavernes pulmonaires mais encore envahir pour leur propre compte le parenchyme pulmonaire et y produire des abcès, des cavernes, et tous les accidents de la *phtisie mycosique* décrite par Artault puis par Castellani (55). La blastomycose pulmonaire simulait entièrement la tuberculose dans l'observation de Magalhaes (56) et dans celle de Potron (57) ; dans cette dernière, l'état était presque désespéré lorsque le traitement ioduré à la dose de 4 grammes par jour amena une véritable résurrection.

Blactomycoses généralisées. Beaucoup de levures pathogènes sont capables de produire l'éclosion de petites granulations tuberculiformes : F.-H. Montgomery et S.-W. Walker (58) rapportent l'observation d'un homme pour lequel on fit le diagnostic de tuberculose miliaire aiguë quelques jours avant sa mort. A l'autopsie, les poumons, le foie, la rate, les reins furent trouvés farcis de nodules miliaires que l'on pensa être des tubercules. Ce n'est que plus tard que l'examen histologique des zones pulmonaires infiltrées montra la structure typique du nodule blastomycétique, avec un grand nombre de formes bourgeonnantes. Des cobayes inoculés avec les tissus des lésions cutanées et, au moment de l'autopsie, avec les tissus des organes profondément situés, n'eurent aucun accident tuberculeux. Dans un cas de Cleary (59) il s'agissait de nombreux abcès situés aux poumons chez un homme suspect de tuberculose pulmonaire. L'examen microscopique des abcès et nodules décelait la structure typique de la

blastomycose avec des organismes bourgeonnants : des cellules géantes en contenaient. Sartory et Bailly rapportent de nombreux cas de blastomycose généralisée avec lésions miliaires, nodulaires ou ulcéreuses. Langeron (60) écrit qu'il existe une blastomycose généralisée avec détermination viscérale et ostéo-articulaire ; cette maladie ressemble étroitement à la tuberculose ; elle ne peut être diagnostiquée que par la multiplicité des lésions et par l'examen microscopique des crachats et du pus des gommes. Le pronostic paraît des plus sévères car le traitement ioduré est impuissant et la mort à peu près certaine.

Muguet. — Une mention spéciale doit être faite de l'endomyces albicans ou champignon du muguet. Chez les animaux, l'injection intra-veineuse de cultures pures détermine la mort en quelques jours ; à l'autopsie on trouve d'innombrables granulations dans la plupart des viscères. Chez l'homme, l'oïdium albicans, qui est fréquemment l'hôte des cavernes tuberculeuses, ne détermine qu'exceptionnellement un muguet pulmonaire pur : en 1911, Rebattu et Garin (61) en avaient réuni cinq observations : dans trois cas il s'agissait de malades qui, après la défervescence d'une fièvre typhoïde, présentèrent au sommet des accidents rappelant la tuberculose pulmonaire. On l'a vu déterminer des granulations tuberculiformes dans le cerveau (Zenker, Ribbert, Monnier), les reins (Schmorl), les poumons (Birch, Hirschfeld, Rowenstein, Ross (62).

SPOROTRICHOSSES

La lésion élémentaire en est peu caractéristique et res-

semble à celles que produisent la tuberculose et la syphilis, les cellules géantes y sont ordinairement nombreuses. Souvent si l'on s'arrête sur un point isolé d'une préparation il est impossible de distinguer si le processus est bacillaire ou sporotrichosique ; ce sont les mêmes infiltrats diffus, les mêmes cellules géantes et les mêmes follicules ; c'est la même ordination concentrique, en trois zones. On peut conclure qu'il n'est pas de maladie plus tuberculoïde que la sporotrichose (De Beurmann et Gougerot).

En clinique, la forme la plus commune est la « gomme sous-cutanée disséminée » avec lymphangite et adénopathie fréquente. En dermatologie, c'est quotidiennement que se pose le diagnostic de la nature tuberculeuse syphilitique ou sporotrichosique d'une gomme, tant l'étiologie donne peu de caractères spécifiques à la lésion. La sporotrichose, en effet, se manifeste par des gommes dont le ramollissement simule l'abcès froid et dont l'ulcération et la fistulisation ressembleront d'autant plus à la tuberculose qu'elle s'accompagne de ganglions. Jeanselme et Chevallier (63) ont montré la ressemblance frappante de la lymphangite sporotrichosique avec la lymphangite tuberculo-gommeuse ascendante de Bazin. Inversement la tuberculose peut être prise pour la sporotrichose ; une malade de Bonnet et Gate (64) présentait des gommes multiples sans adénopathie avec un état général bien conservé ; le pus était presque séreux, non granuleux ; tout justifiait le diagnostic de sporotrichose, mais l'iodure resta sans effet et lesensemencements furent négatifs, alors l'inoculation au cobaye fut faite et se montra positive.

Parmi les *formes extra-cutanées*, les localisations osseuses et ostéo-articulaires méritent une mention spéciale.

Forme osseuse. Ce sont les localisations phalangiennes qui ressemblent le plus à la tuberculose. Le parasite y cause une périostite simulant un spina-ventosa tuberculeux. Dans un cas relaté par De Beurmann et Gougerot (23) le spina-ventosa siège à la base du médius droit. Tout le pourtour de la racine du doigt, la première phalange et la région attenante de la paume sont extrêmement tuméfiés, rouges et douloureux. Cette tuméfaction mesure 8 cm. de longueur en arrière et 6 cm. en avant ; elle est nettement fluctuante et la peau violacée amincie est prête à s'ulcérer. La ponction faite au point le plus saillant prêt à s'ouvrir retire plus de 30 centimètres cubes d'un pus très visqueux, presque gélatineux, vert, opâque, qui,ensemencé donne des cultures pures très abondantes de *Sporotrichum Beurmanni*. Sur une malade de Balzer et Brunier, on nota aussi un faux spina ventosa du cinquième doigt, cliniquement identique au cas précédent.

L'ostéite sporotrichosique peut donner des abcès froids comme dans l'observation de Moure (65) dont la malade présentait un abcès froid tibial en outre d'une hydarthrose du genou et une lymphagite ascendante crurale secondaire. On incisa cet abcès froid et elle resta fistuleuse.

Forme ostéo-articulaire. — L'observation de Landouzy et Gougerot (66), publiée dans la thèse de Chopin, est caractéristique d'une tumeur blanche du coude d'origine sporotrichosique.

Il s'agissait d'un malade 60 ans qui était porteur d'une lésion

du coude droit, d'un abcès froid formé à l'extrémité supérieure du tibia gauche. Toutes ces lésions ont été prises pour des foyers tuberculeux. Les lésions du coude et de la jambe ont commencé insidieusement en août 1909. En décembre 1909, le coude est déformé par un empâtement considérable qui élargit toute la face postérieure de l'avant-bras. Cette masse montre trois fistules. On avait cru tout d'abord que les lésions étaient juxta-articulaires et non articulaires, car les mouvements étaient indolores, mais la limitation des mouvements extrêmes, la radiographie stéréoscopique, la douleur profonde à l'interligne articulaire du coude provoquée par la percussion à distance sur le poignet ont prouvé l'existence d'une arthrite du coude accompagnant l'ostéopériostite des extrémités de l'humérus, du cubitus et du radius.

La *localisation pulmonaire* est d'une très grande rareté chez l'homme mais les lésions pulmonaires sont fréquentes dans la sporotrichose expérimentale, Gougerot et Vaucher (67), Schulmann et Masson (68), Sartory, Blaque et Schulmann (69) ont signalé un cas de sporotrichose pulmonaire chez un sujet traité sept ans auparavant pour une sporotrichose cutanée : le tableau clinique était celui de la tuberculose.

Les *sporotrichoses expérimentales*, cutanées, ostéo-articulaires et surtout viscérales sont encore plus tuberculoïdes que les sporotrichoses humaines ; chez l'animal, en effet, les sporotrichums peuvent déterminer des sporotrichomes caséeux ou fibreux, lésions inconnues dans la sporotrichose humaine ; le processus va jusqu'à la nécrose et à la caséification, et le diagnostic histologique serait impossible si les lésions ne contenaient de très nombreux parasites.

A toutes ces données nous pourrions en ajouter d'autres montrant que d'autres mycoses (mucormycoses, etc...)

peuvent simuler anatomiquement et cliniquement la tuberculose. L'énumération en serait fastidieuse et n'ajouterait que peu aux faits maintes fois établis de pseudo-tuberculose mycosique. Certes, la tuberculose est infiniment plus fréquente chez l'homme que les mycoses proprement dites ; néanmoins la possibilité d'une pseudo-tuberculose mycosique est indiscutable ; c'est une notion qui s'est montrée féconde et qui doit toujours rester présente à l'esprit.

CHAPITRE IV

ASSOCIATION DE TUBERCULOSE ET DE MYCOSES

Si les mycoses peuvent simuler la tuberculose au double point de vue anatomique et clinique et cela en l'absence bien vérifiée de toute association bacillaire, il est hors de doute que la co-existence de tuberculose et de mycoses est possible et même assez fréquente. Nous allons en rapporter quelques exemples.

ASPERGILLOSE

Rénon et Sergent (50) ont établi que les lésions aspergillaires du poumon constituent un terrain excellent pour le bacille de Koch qui vient souvent s'y implanter secondairement et se substituer progressivement au champignon ; l'affection évolue dès lors comme une tuberculose banale souvent avec une tendance marquée vers la sclé-

rose. Les auteurs ont rapporté plusieurs cas très démonstratifs d'une pareille succession. Nous nous bornerons ici à relater une des plus complètes de leurs observations :

Il s'agit d'un gaveur de pigeons qui entre à l'hôpital le 3 avril 1892 avec un syndrome typique de pseudo-tuberculose aspergillaire caractérisé par de la toux et de l'expectoration sans hémoptysies. Bonne santé apparente mais amaigrissement de 20 kilogs en 6 ans avec reprise d'un kilog depuis un an. Actuellement il présente des crises d'étouffement toutes les nuits, le réveillant durant 20 minutes environ. Il est alors obligé de s'asseoir sur son lit ou même de se lever et d'aller jusqu'à la fenêtre qu'il lui faut souvent ouvrir : alors seulement il éprouve un peu de soulagement. Il est en même temps pris d'une constriction violente au niveau du pharynx, cette crise se termine par une émission abondante de crachats spumeux. En dehors de ces accès nocturnes on constate des crachats nummulaires, verdâtres, épais et des signes d'induration manifeste des deux sommets. Il existe une dyspnée assez considérable. L'index de la main gauche présente une plaque de tuberculose verruqueuse de la peau. L'examen des crachats pratiqué 20 fois nous a fait rencontrer 2 fois la présence du bacille de Koch, 10 fois présence de mycélium, 8 fois de spores. Nous avons isolé le champignon des crachats et les résultats de l'inoculation au cobaye nous ont donné quatre infections par bacille de Koch sur quatre. Nous avons été frappés par la tuberculose verruqueuse de la peau, nous avons gratté la surface cutanée et nous avonsensemencé dans le liquide de Raulin. Le résultat fut négatif. Nous avons fait par contre des coupes d'un petit morceau raclé et nous n'y avons trouvé ni mycélium ni, comme c'est d'habitude la règle, de bacille de Koch si difficile à trouver en pareil cas. Cette tuberculose ne pouvait être dès lors rapportée à la tuberculose aspergillaire, et il paraissait probable, sans qu'on n'ait pu l'affirmer, qu'elle s'identifiait avec la vraie tuberculose de Koch. Depuis son séjour à l'hôpital, la situation du malade ne s'est guère modifiée ; il est actuellement guéri de sa tuberculose cutanée, l'appétit s'est toujours maintenu, seuls les signes physiques sont un peu modifiés, il semble qu'il fait du ramolissement aux deux sommets et l'auscultation dénote à ce niveau des râles sous-crépitanants surtout après la toux, jamais d'élévation de température.

Trois ans après, en 1895, dans un mémoire à la Société de Biologie, Rénon et Sergent complètent l'observation par des constatations nécropsiques très intéressantes. « Cet homme, écrivent-ils, est mort non cachectique, présentant même un certain embonpoint, à la suite d'accident d'asphyxie progressive le 27 janvier 1895. L'autopsie a donné les résultats suivants : Nombreuses adhérences pleurales, surtout à gauche où on tombe sur une coque de 2 centimètres d'épaisseur. Le tissu pulmonaire est sillonné à sa surface de bandes fibreuses qui s'entrecroisent dans tous les sens. Le lobe supérieur du poumon droit donne à la main la sensation de petits noyaux indurés de la grosseur d'une noisette. Le sommet gauche est également induré, adhérent à la paroi costale. A la coupe on trouve des deux côtés une multitude de petites granulations d'apparence tuberculeuse, sur toute la hauteur des poumons plus nombreuses aux sommets et noyées dans un tissu anthracosique noirâtre : à gauche il existe deux petites cavernes complètement vides : les bronchioles paraissent tapissées d'une substance filamenteuse, noirâtre, qui s'en échappe à la pression accompagné de muco-pus.

L'examen histologique donne les caractères de la pneumonie chronique. Le tissu fibreux, infiltré de parcelles noirâtres envahit tout, s'étendant des bronches à la plèvre, et étouffant le tissu pulmonaire. Les petites granulations d'apparence tuberculeuse ne présentent aucun des caractères des lésions tuberculeuses, elles ne représentent qu'une partie du tissu pulmonaire condensée, comprimée, étouffée par la sclérose. On ne trouve nulle part ni filament mycélien, ni forme actinomycosique du champignon, ni bacille de Koch. L'absence de parasites chez un malade dont les crachats en contenaient il y a 3 ans ne peut s'expliquer que par un processus intense de régression ayant déterminé, sous l'influence de poussées congestives, une insuffisance telle de l'hématose que le malade y a succombé. Depuis un an, son expectoration ne présentait plus trace de champignons. La clinique et l'expérimentation sont d'accord pour nous montrer l'influence initiale de l'*Aspergillus* dans l'évolution des deux parasites. Dans les premiers cas de Dieulafoy, Chantemesse et Widal, la recherche du champignon avait été positive et celle du bacille sur lamelles négative ; nous avons pu voir un de ces malades six ans après, il ne présentait plus de lésions pulmonaires appréciables, ses crachats ne contenaient ni bacilles ni *aspergillus*, ce qui nous prouve que le cham-

pignon, seul au début, peut dans les cas chroniques disparaître comme on l'a observé chez les animaux par un processus scléreux de régression (Renon, 70).

Nous pensons donc, concluent ces auteurs, que dans ces cas bien déterminés de contagion (gaveur de pigeons) l'aspergillus peut envahir primitivement l'appareil bronchique, ouvrant la porte à la tuberculose de Koch, et disparaissant après avoir joué son rôle, en donnant à cette tuberculose une lenteur d'ailleurs spéciale et une tendance marquée à l'évolution scléreuse, avec disparition du bacille comme on l'observe dans certaines tuberculoses pulmonaires simples.

L'expérimentation a, d'autre part, conduit Rénon (48) à conclure : « On peut reproduire expérimentalement les deux tuberculoses sur le même animal et les lésions macroscopiques ne diffèrent pas, qu'il s'agisse de pseudotuberculose aspergillaire simple ou mixte. Les deux agents pathogènes se surajoutent pour former des tuberculoses mais il n'y a pas de tubercule spécifique, ni de l'aspergillus, ni du bacille ; il existe une lésion, un tubercule, qui dans toutes nos expériences nous a paru mixte, et il nous semble que le second agent pathogène bacille ou aspergillus, se localisait de préférence sur les points atteints par le premier.

Plus récemment, Macaigne et Nicaud (51) écrivent que l'aspergillose est le plus souvent associée à la tuberculose. Eux aussi apportent à l'appui de cette thèse plusieurs observations, dont une particulièrement probante (51) : il s'agissait d'un malade qui, pendant un an, présentait des signes d'aspergillose pulmonaire absolument pure : ce n'est qu'ultérieurement que le bacille de Koch apparut

dans les crachats. Alors les lésions aspergillaires passèrent au deuxième plan, et les lésions tuberculeuses devinrent très prédominantes.

Très fréquemment l'aspergillus n'est qu'une greffe secondaire sur une tuberculose préexistante ; Macaigne et Nicaud (51) le disent fréquent chez les tuberculeux évolutifs anciens ; les observations de Wheaton (71), de Dusch et Pagentecher (72) sont autant d'exemples d'associations aspergillo-bacillaires. L'aspergillus fumigatus se présente donc comme un parasite souvent associé au bacille tuberculeux.

Ajoutons que Rénon (73) a également remarqué l'association d'aspergillose et de *mucormycoses* à la tuberculose pulmonaire chez les diabétiques en état d'acidose.

MUGUET

P. Delore (1) à propos de la réaction optima de milieu pour le bacille tuberculeux a déjà attiré l'attention sur l'association de la tuberculose et du muguet pulmonaires. La fréquence du muguet au niveau du poumon des phthisiques n'avait pas échappé à Marfan (74).

Artault (75) qui a spécialement étudié la flore des cavernes pulmonaires écrit : « On a maintes fois signalé la présence du muguet dans des cavernes pulmonaires et je ne serai donc pas le premier à en avoir obtenu. On ne manquera pas d'objecter que le muguet provenait de la bouche ; mais je l'ai décelé maintes fois dans des crachats ou des cavernes, sans qu'il colonisât dans la bouche ou le pharynx des tuberculeux. » De son côté Collet (76)

rapporte : « Le muguet est un parasite assez fréquent des parois des cavernes pulmonaires tuberculeuses... A part cela le muguet pulmonaire est excessivement rare ; Rebattu et Garin n'en ont réuni que cinq observations. » Il semble donc bien qu'il y ait une relation toute spéciale au niveau des poumons entre la tuberculose et le muguet.

Il n'est pas sans intérêt de remarquer que ces associations tuberculo-mycosiques au niveau du poumon ont paru à certains auteurs *plus fréquentes que les associations microbiennes* proprement dites ; en 1923, Bezançon et Chevalley (77) ont rapporté que les associations microbiennes dans la tuberculose étaient beaucoup plus rares qu'on le croyait, cette question ayant été faussée par des erreurs de technique ; le crachat nummulaire des phthisiques ne renferme que le bacille de Koch. « Il est bien réel cependant, disent-ils, que dans certains cas il se produit de véritables infections associées ; nous l'avons vu pour le muguet, l'aspergillose. »

SPOROTRICHOSSES

De Beurmann et Gougerot citent l'observation suivante :

Il s'agit d'un grand alcoolique qui présente une cirrhose hypertrophique du foie avec ascite peu abondante. Il a eu à l'âge de 22 ans une syphilis bénigne qui ne paraît pas s'être manifestée depuis. L'examen organique révèle des sommets suspects de tuberculose (le malade mourra quelques semaines plus tard de granulie). Le 30 septembre 1910 l'état général est satisfaisant, quoique le malade se plaigne d'avoir maigri et de se sentir fatigué ; la température est normale. Le début de l'affection actuelle remonterait à la fin de mai 1910. Sur tout le corps sont disséminés sept gros abcès non douloureux apparus spontanément vers le 7 septembre et

quelques gommes cutanées ou musculaires. On trouve au total 14 foyers et 5 cicatrices de gommes guéries. Ce sont de gros abcès simulant des abcès ossifluents, ainsi qu'une périostite du médius ressemblant à un spina-ventosa tuberculeux, qui donne à ce malade un aspect tout particulier. Le malade, soumis au traitement ioduré, commence à aller mieux ; mais bientôt il devient intolérant, des lésions tuberculeuses pulmonaires latentes deviennent apparentes et en quelques semaines le malade est emporté par une tuberculose généralisée granulique, que l'autopsie confirmera.

On voit, ajoute ces auteurs toute la gravité de cette association. La tuberculose avait permis à la mycose de se développer et d'évoluer sous cette forme grave ; la mycose à son tour a aggravé la tuberculose ; les deux infections, sans doute par phénomène de co-sensibilisation, ont exalté leur virulence ; c'est ce qui explique que la sporotrichose, affection habituellement si bénigne, ait pris cette allure grave de septicémie à gros abcès disséminés.

Plus récemment, Gougerot et Jausion (78) ont rapporté l'observation suivante, dont nous donnons un court résumé :

Le 13 septembre 1924, le lieutenant D..., âgé de 33 ans, se présentait à notre consultation porteur de gommes multiples du tronc, des membres et du visage. L'examen clinique des poumons met en évidence, au sommet droit de la submatité et des vibrations vocales exagérées, au sommet gauche et à la hauteur de la zone d'alarme quelques frottements râles. L'exploration radiologique plus affirmative accuse une diffusion des ombres hilaires dans les deux plages pulmonaires et principalement vers les bases et une zone fortement granitée, où se distinguent quelques petits modules scléreux à gauche. La transparence du poumon droit est réduite dans l'ensemble ; le sommet présente des nébulosités. Le malade tousse sans cracher le matin au réveil, et les quelques mucosités que l'on obtient à grand peine ne renferme pas de bacille de Koch. Il faut noter encore un empâtement douloureux de l'articulation acromio-claviculaire gauche et des doigts hippocratiques. Les lésions cutanées consistent d'une

part en modules naissants dans le dermo-hypoderme, évoluant vers le derme et prenant l'aspect du scrofuloderme. En quelques semaines les gommules s'ulcèrent spontanément, réalisant ainsi une plaie cupuliforme, aux lèvres d'un brun violâtre, très décollées, et d'autre part des modules dermiques plus petites se ramollissant au centre, s'incrétant en s'ulcérant. Identique à de grosses tuberculides papulo-nécrotiques, ils en ont l'aspect violacé, l'ulcération nécrotique profonde en forme de puits. Deux inoculations au cobaye n'ont pas tuberculisé ; en raison du doute, une biopsie est pratiquée le 14 novembre : le fragment nous montre un épithélium pavimenteux stratifié cutané reposant sur une lame de tissu conjonctif, fibreux, dense, homogène, très pauvre en éléments cellulaires ; dans la profondeur apparaissent des nodules tuberculeux avec nombreuses cellules géantes, couronne épithélioïde et lymphoïde, il semble bien qu'il s'agisse de follicules tuberculeux confluent ; pourtant, un examen attentif décèle la présence de nombreux polynucléaires ; d'autre part, un certain nombre de cellules multinuclées ont plus l'aspect macrophagique de corps étrangers, qu'elles ne figurent l'image giganto-cellulaire normale de la tuberculose.

Nulle indication ne ressortant de ces diverses épreuves biologiques nous n'en présumons pas moins une mycose, sporotrichose ou nocardose et nous tentons le traitement d'épreuve. 20 jours à 1 gr. 50 à 2 gr. d'iodure et 2 injections fortes de lipiodol provoquent à la fois la régression de quelques éléments et de l'intolérance manifeste. Après 15 jours de repos le malade reprend son iodure, mais sous son action les gommules du corps en se cicatrisant accentuent leur aspect de tuberculides papulo-nécrotiques ; quelques éléments du visage revêtent par contre l'apparition complète de scrofulodermes. A ce même moment l'iodurisme prend des proportions inquiétantes, l'état général fléchit brusquement, et surviennent enfin des poussées articulaires douloureuses. Nous venons à douter du diagnostic et à penser à la tuberculose cutanée et au diagnostic de gommules tuberculeuses dermiques et de tuberculides papulo-nécrotiques à forme géante. Mais la thérapeutique (vaccin de Vaudremer, hectine, cacodylate, sulfarsénol), pendant un mois aggrave l'état lésionnel et général. On renouvelle les cultures et on isole *Sporotrichum heurmanni*. Un auto-vaccin donne des résultats satisfaisants sur une périarthrite ti-

bio-tarsienne gauche insidieusement installé dès mi-décembre 1924, mais les gommages augmentent et obligent à recommencer l'iodure. Nous l'administrerons donc dans l'avenir sous toutes ses formes et en cures discontinues.

« De cette observation », ajoutent les auteurs, « nous concluons que les gommages dermiques du type scrofuloderme et des nodules papulo nécrotiques ont été produits par le *Sporotrichum beurmanni* sur un terrain entaché de tuberculose. S'il ne s'agit pas strictement d'hybrides que seules auraient pu caractériser le constat du bacille de Koch ou l'inoculation positive au cobaye, il n'en ressort pas moins l'existence d'une résultante morphologique intéressante dont le parasitisme mycosique et le terrain tuberculeux sont les facteurs composants. La tuberculose antérieure trouve ses preuves dans les antécédents collatéraux et personnels du sujet, l'examen radiologique du poumon, sa grande intolérance à l'iodure, l'altération profonde de son état général. Il faut en rapprocher la polyglobulie du début qui, non accompagnée de splénomégalie mérite pourtant d'être mise en parallèle avec les doigts hippocratiques. C'est là un ensemble fruste d'érythrocytose, un syndrome de Vaquez-Osler que semble plutôt commander la tuberculose. De cette association sporo-tuberculosique résulte :

a) L'aspect si tuberculoïde des gommules sporotrichosiques scrofulodermes et papulo-nécrotiques.

b) La gravité pronostique et thérapeutique : la mycose affaiblit l'organisme, la médication iodurée expose le poumon à la congestion et de ce fait la tuberculose à l'aggravation ; la tuberculose provoque chez le malade l'intolérance à l'iodure et partant s'oppose à la guérison de la mycose.

De pareils exemples de sporotrichose sur terrain tuberculeux ne sont pas rares. Le plus souvent la tuberculose (comme ici) précède l'éclosion de la mycose ; lorsque celle-ci se développe la tuberculose jusque là latente s'aggrave et les deux infections s'influencent défavorablement. C'est fait sont confirmés par l'expérimentation qui montrent nettement « cette exaltation réciproque d'une mycose et de la tuberculose par phénomène de co-sensibilisation ». Après tuberculisation des animaux et inoculation secondaire de sporotrichum, la tuberculisation favorise le développement de la mycose, même quand la tuberculose ne cachectise pas. « C'est dire tout l'intérêt pratique de ces associations au point de vue diagnostic, pronostic et thérapeutique. »

CHAPITRE V

INTÉRÊT DU DIAGNOSTIC

Il n'est pas dans l'esprit de ce travail d'exposer les divers procédés de diagnostic des mycoses ; ils sont classiques. Contentons-nous de dire encore une fois que le simple examen clinique est bien souvent incapable de trancher un diagnostic hésitant sur la nature tuberculeuse ou mycosique d'une lésion et que le dernier mot doit être demandé au laboratoire. Nous voulons seulement, à l'aide de quelques exemples pris entre beaucoup d'autres attirer l'attention sur les difficultés d'un pareil diagnostic et sur l'intérêt considérable qui s'attache à sa précocité.

Oosporoses. — L'examen de l'expectoration des sujets suspects de tuberculose se limite presque toujours, sinon toujours, à un examen microscopique ; mais peut-on accorder une valeur absolue à ce seul examen depuis la découverte de l'*Oospora* acido-résistant de Sartory puisque cet oospora, par son aspect, ses granulations, ses affi-

nités de coloration peut prêter à confusion avec le bacille tuberculeux ? Or, n'oublions pas que les oosporoses sont curables avec un traitement approprié. C'est dire l'intérêt d'une *culture* dans les cas douteux.

Aspergillose. — Nous rappellerons seulement le passage suivant de l'observation de Rénon, mentionnée ci-dessus, qui montre bien à quelles erreurs de pronostic peut exposer la méconnaissance de ces analogies.

« M. P..., peigneur de cheveux, âgé de 37 ans et malade depuis 13 ans. Apprenti de son métier dès l'âge de 15 ans, ce n'est que plus tard, en 1882, qu'il fut atteint brusquement, sans raison, sans symptômes de bronchite antérieure, d'une hémoptysie violente qui ne céda qu'au bout de quelques jours. Les hémoptysies se répétèrent et pendant dix-huit mois ne cessèrent point ; elles s'accompagnaient de toux et d'amaigrissement, et pendant quelques mois le malade dut s'aliter, en proie à une fièvre violente, à d'abondantes transpirations et à une toux pénible suivie d'une expectoration verdâtre muco-purulente, souvent striée de sang. M. P... vit à cette époque un grand nombre de médecins, les uns dans les hôpitaux, les autres à Gentilly et à Paris : tous le déclarèrent atteint d'une tuberculose pulmonaire du côté gauche, parvenue à la dernière période, et pronostiquèrent une issue fatale à brève échéance. *Il y a neuf ans de cela.* »

Dans l'article que nous avons fait paraître avec P. Delore à ce sujet (79), nous avons dit que *le jour où l'on cherchera systématiquement les affections mycosiques simulant la tuberculose on les trouvera bien plus fré-*

quemment. Les travaux récents de Weil, Grégoire et Flandrin précédés de ceux de Pinoy et Nauta (80) au sujet des *splénomégalties mycosiques* viennent encore nous donner raison. Nous sommes persuadé que beaucoup de splénomégalties sont étiquetées tuberculeuses qui n'ont d'autre étiologie que les mycoses.

Blastomycoses. — Dans cette classe d'affection un diagnostic précoce est nécessaire au moment où la lésion est encore localisée à la peau, car plus tard il se développe une blastomycose généralisée sur laquelle l'iodure n'a plus aucune action et qui est presque toujours fatale.

Dans l'observation de Potron, où le *Sacharomyces Etiennei* était en cause, cette levure a été trouvée dans les crachats d'un malade présentant des signes d'épanchement pleurétique et des foyers de broncho-pneumonie avec lésions très avancées. Bien que l'état général ait été désespéré, le traitement ioduré à la dose de 4 grammes par jour amena une véritable résurrection.

Sporotrichose. — Nous citerons l'observation relatée par le Professeur Jeanselme à la Société de dermatologie et de syphiligraphie à la séance du 12 mars 1925 :

Il s'agit d'un amputé de la cuisse droite qui présente au cours d'une poussée de sporotrichose cutanée une arthrite du genou gauche. L'iodure de potassium à hautes doses fit rétrocéder à la fois les lésions articulaires et les manifestations dermiques. L'interrogatoire apprenait que l'amputation de la cuisse droite avait été faite, parce que la désorganisation de l'article avait été si rapide que le chirurgien n'avait pas cru pouvoir recourir à l'arthrotomie. Il avait conclu à l'existence d'une tumeur blanche à évolution rapide ; or il s'agissait d'une arthrite sporotrichosique. Il faut

dire qu'aucune lésion cutanée n'existait alors. Quoiqu'il en soit, le chirurgien ne doit pratiquer une amputation qu'après avoir demandé toutes les recherches de laboratoire qui peuvent l'éclairer.

CHAPITRE VI

CONSIDÉRATIONS THÉRAPEUTIQUES

On se plaît à opposer l'action quasi spécifique de l'*iodure de potassium* et de l'*iode* dans les mycoses à leur action congestionnante et nocive sur les foyers tuberculeux. En réalité l'opposition nous paraît plus apparente que réelle, car de part et d'autre on peut trouver des éléments d'analogie. Il y aurait beaucoup à dire sur cette question.

Et d'abord l'action de l'iodure et de l'iode dans les *mycoses* n'est pas toujours toute puissante ; la plupart des mycoses de l'homme lorsqu'elles sont généralisées, soumises tardivement au traitement, ne cèdent plus à ce dernier. Bien plus Langeron (46) signale que beaucoup de *Microsiphonés* résistent à l'iodure de potassium et c'est précisément le groupe dans lequel on fait rentrer le bacille tuberculeux. Il est également curieux de noter que de toutes les localisations des mycoses, la localisation pul-

monaire paraît la plus rebelle à l'iodure ; on sait notamment que cet agent n'a jamais suffi à enrayer l'actinomyose pulmonaire.

Inversement, la *tuberculose* dans certaines de ses déterminations ganglionnaires et séreuses notamment, tire un réel bénéfice de l'iodothérapie ; dans la tuberculose pulmonaire elle-même certains auteurs avec Boudreau n'ont-ils pas été jusqu'à préconiser la cure iodée intensive, la saturation iodée.

P. Delore partant de cette idée que tuberculose et mycoses étaient parentes, s'est précisément attaché depuis quelques années à l'étude clinique et expérimentale de l'iodothérapie en tuberculose ; MM. Bonnamour (81) et lui ont montré que l'iode n'avait pas chez les tuberculeux la même action congestionnante que l'iodure, que les malades en supportaient les fortes doses, mais que d'une façon générale il fallait en user modérément et en réserver l'emploi aux bacillaires peu ou pas évolutifs à tendance scléreuse.

Enfin, certains cas de tuberculose prise pour une mycose, traitée comme telle et guérie par l'iodure, sont assez troublants ; qu'on en juge par l'observation suivante :

En 1921, Tixier et M. Barbier (82) présentent un enfant porteur d'une tumeur osseuse du maxillaire et d'abcès sous-cutanés. Croyant à l'existence d'une mycose ils lui firent prendre pendant un mois 2 grammes par jour d'iodure de potassium. Entre temps l'inoculation positive au cobaye et l'ensemencement négatif sur milieu de Sabouraud permirent de porter le diagnostic de tuberculose. Or bien qu'il s'agisse de tuberculose, le résultat du traitement ioduré fut excellent aussi bien au point de vue de l'état général qu'au point de vue local. C'est là un fait assez inattendu, soulignent les auteurs.

Ajoutons que le mode d'action de l'iode et des iodures doit être assez voisin dans la tuberculose comme dans les mycoses, ce n'est pas le parasite qui est touché, mais les tissus environnants et les processus de défense cellulaire.

En résumé, nous pensons *qu'on ne peut trouver dans l'influence de l'iode et des iodures matières à opposer formellement la tuberculose aux mycoses* ; s'il existe des différences on entrevoit aussi des analogies que l'avenir viendra sans doute préciser. Il n'est pas illogique de penser que le succès de l'iode en tuberculose tient peut-être à une question de formes, de préparation ou d'association, comme ce fut le cas de l'arsenic dans la syphilis.

Cette réflexion peut aussi s'appliquer *aux sels de métaux lourds : or, argent, cuivre*, ainsi qu'au *soufre* dont on connaît l'action parasiticide et antieryptogamique.

Nous soulèverons en terminant la question de l'*antagonisme de certains champignons et du bacille tuberculeux* ; c'est une autre façon d'envisager le problème de leurs relations. A cette question dont l'intérêt biologique ne le cède en rien à l'intérêt pratique, nous ne pouvons répondre que par les récentes recherches de Vaudremer et ses collaborateurs ; elles sont pleines de promesses. Vaudremer, Puthomme et Paulin (83) montrent que les substances élaborées par l'*Aspergillus fumigatus* cultivé sur du liquide de Raulin attaquent des voiles épais de bacilles tuberculeux et détruisent leur tuberculine. Les cultures qui en résultent, émulsionnées dans l'eau physiologique et tuées par la chaleur ont déterminé en injections intra-veineuses chez l'homme sain, l'apparition d'anticorps spécifiques. Les injections sous-cutanées de cette émulsion faites au cobaye ont conféré à 80 pour 100

des animaux une immunité durable. Enfin, cette même émulsion a eu chez l'homme une action thérapeutique accusée.

L'action thérapeutique a été étudiée dans le service du Professeur Gosset sur 480 malades atteints de lésions externes tuberculeuse et dont certains étaient en outre porteurs de lésions pulmonaires.

Sur 260 malades complètement traités depuis trois ans les auteurs enregistrent 119 guérisons donnant une proportion de 75,70 % de succès. Chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire, le traitement doit être fait par la voie buccale. Des radiographies et photographies ont montré les résultats obtenus.

CONCLUSIONS

I. — Une étude d'ensemble des relations de la tuberculose avec les mycoses nous amène à conclure que nous possédons des raisons multiples pour faire de la tuberculose une maladie parasitaire et de nature myco-bactérienne.

II. — *Au point de vue morphologique* on peut avec beaucoup de vraisemblance placer l'agent de la tuberculose dans le groupe des microsiphonés ou oospora. Il se trouve aux confins du règne végétal, entre les bactéries et les champignons, mais se rapprochant plus des champignons dont il partage le polymorphisme. Il présente un cycle évolutif dans lequel la forme bacillaire acido-résistante correspond à la vie parasitaire. L'étude de ses formes filtrantes le rapproche de certaines bactéries végétales.

III. — *Au point de vue biologique* il existe entre la tuberculose et les mycoses des analogies nombreuses que l'avenir précisera et enrichira sans aucun doute. Les analogies d'ordre humoral paraissent les plus frappantes.

IV. — *Au point de vue anatomo-clinique* les analogies sont évidentes et exposent à des erreurs de diagnostic. En clinique chirurgicale, médicale ou dermatologique on ne doit pas perdre de vue que les mycoses peuvent en tous points simuler la tuberculose. Le jour où l'on cherchera systématiquement les mycoses, on les trouvera sans aucun doute plus souvent encore sous le masque de la tuberculose.

V. — La co-existence de tuberculose et de mycoses n'est pas une rareté.

VI. — Nous montrons par quelques observations cliniques à quelles erreurs de pronostic et de traitement peut exposer la méconnaissance des faits que nous rapportons ici.

VII. — La question de la tuberculose est restée trop longtemps confinée dans le domaine de la bactériologie. C'est une question plus générale de parasitologie ; par là elle mérite une collaboration avec les botanistes et les mycologues. Une étude comparative de la tuberculose et des mycoses menée ainsi méthodiquement enrichirait sans doute nos connaissances sur la biologie de la mycobactérie tuberculeuse.

Le Président de la Thèse,

D^r PIC.

Vu :

Le Doyen,

J. LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 3 juin 1927.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

J. GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. DELORE. — Facteur acide-base et tuberculose pulmonaire. Etude physiologique du terrain dans la tuberculose. — Thèse Lyon 1926.
2. STRAUSS. — La tuberculose et son bacille. — Paris 1895.
3. ARLOING (S.) — Etude comparative des diverses tuberculoses. — Congrès intern. de la Tub. 1905, p. 97.

ARLOING. — Variations du bacille tuberculeux (spécialement au point de vue de sa virulence). VI^e Congrès Intern. de la Tub. Washington, 1908. Vol. 1, p. 68.
4. METCHNIKOFF, COPPEN JONES, BABES et LEVADITI, cités par RÉNON. — In Congrès pour l'étude de la Tub., 1898, p. 702.
6. DUBARD, BATAILLON et TERRE. — Société de Biologie, 8 mai 1897.
7. LEDOUX-LEBARD. — Société de Biologie, 28 mai 1898.
8. DOSTAL. — Sur la place à donner au b. tuberculeux parmi les microorganismes. — *Wiener Mediz Woch*, n° 36, 3 septembre 1910, p. 2.098.
9. BEZANÇON et PHILIBERT. — Structure du b. de Koch ; sa place dans la classification microbiologique. — Soc. de Pathol. comparée, 13 décembre 1921.

- BEZANÇON et PHILIBERT. — Le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose. — *Presse Médicale*, 9 janvier 1926, p. 33.
10. BEZANÇON. — La conception actuelle de la tuberculose pulmonaire. — *La Médecine*, mai 1923, pp. 565-566.
11. F. ARLOING et A. DUFOURT. — Soc. études scient. de la tuberculose, Paris, 13 juin 1925.
- F. ARLOING et A. DUFOURT. — Soc. méd. hôp. Lyon, 16 juin 1925.
- F. ARLOING et A. DUFOURT. — Contribution à l'étude des formes filtrantes du bacille tuberculeux. — Soc. biol., Lyon, 15 juin 1925.
- F. ARLOING et A. DUFOURT. — Caractères anatomiques et cliniques de la tuberculose expérimentale du cobaye par virus filtrant tuberculeux. — Soc. Biol., Lyon, 21 décembre 1925.
- F. ARLOING, A. DUFOURT et MALARTRE. — Etudes sur les variations morphologiques et pathogènes du bacille de la tuberculose. — *Paris Médical*, 2 janvier 1926, p. 22, etc.
12. ERIKSSON. . . La théorie du mycoplasme, sa portée scientifique et sa perspective pratique. — Bull. des Renseignements Agricoles XIII, mars 1922.
- ERIKSSON. — Développement primaire du Mildiou (*Phytophthora infestans*) au cours de la végétation de la pomme de terre. — *Rev. gén. de Botanique*, 29 : p. 257 et suiv. ; pl. 4 à 15 : 1917.
- ERIKSSON. — Zur Entwicklungsgeschichte des Spinatschimmels (*Peronospora Spinaciae*). — *Archiv. für Botanik*, 15, 25, 4 pl. 1918.
13. LOHNIS F. et SMITH N. R. — Studies upon the cycles of the Bacteria. Part II : Life history of *Azotobacter*, *Journal of Agr. Research*, Vol. XXIII n° 6, 1923, pp. 401-432 9 pl.

14. BEAUVÉRIE. — Critique des bases cytologiques de la théorie du mycoplasme. — *Revue de Pathol. vég.* T. XIII, 19 et C. R. de l'Ac. Sc. T. 182, p. 1347, 31 mai 1926.

- BEAUVÉRIE. — L'hypothèse du mycoplasma et les corpuscules metachromatiques. — C. R. de l'Ac. des Sc., 6 mars 1911.

- BEAUVÉRIE. — Polymorphisme et place dans la classification de l'*Azotobacter Chroococcum*. Rapport présenté au Congrès de Grenoble de l'Association Française pour l'Avancement des Sciences.

- BEAUVÉRIE. — Le symplasme bactérien existe-t-il ? Cas de l'*Azotobacter*. — C. R. Acad. des Sciences, 8 juin 1925.

15. SARTORY. — Bacille tuberculeux et Oospora acido-résistant. — Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, 28 janvier 1918 et *Bull. Acad. de Médecine*, 11 mars 1919.

16. SZABOKY. — Contribution à l'étude des propriétés de culture des b. tuberculeux. *Centralblatt f. Bakter.* 6 avril 1907, T. XLIII, pp. 651-660.

17. NOVY et SOULE. — Microbic respiration. — *J. of. Infect diseases*, 1925, T. XXXVI, pp. 168-232.

18. FROUIN. — Sur la nutrition hydrocarbonée du b. de Koch. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, mai 1924, n° 5.

19. SARTORY et BAILLY. — Les mycoses pulmonaires et leurs parasites. Paris, 1923.

20. BEAUVÉRIE. — Quelques propriétés des ascospores de levure. — C. R. Soc. Biol., 6 janv. 1917.

21. SAN FELICE. — Contributo allo studio del « streptothrix ». — *Ann. d'Ig.*, T. XXVII, 30 septembre 1917, p. a 549-552.

22. ROGER. — Les Oosporoses. — *Presse Médicale*, 16 et 23 juin 1909.
23. DE BEURMANN et GOUGEROT. — Les Sporotrichoses. Paris, 1912.
24. NOBÉCOURT. — Sur le mécanisme de l'action parasitaire du « *Penicilium glaucum* » et du « *Mucor stolonifer* ». — C. R. Acad. des Sciences. T. CLXXIV, p. 1720, juin 1922.
25. NICAUD. — Les Mycoses Pulmonaires. — *La Presse Médicale*, 4 décembre 1926, p. 1521.
26. PETRUSCHKY. — Observation citée in Roger Les Oosporoses. — *Presse Médicale*, 23 juin 1909.
27. AUCLAIR. — Recherches sur les poisons microbiens. — Arch. Méd. expériment., p. 725, 1903
28. H. VERLIAC. — Recherches expérimentales sur les toxines de l'actinomycose. — Thèse Paris, 14 février 1907.
29. CENI et BESTA. — Die pathogenen Eigenschaften des *Aspergillus Niger* mit Bezug auf die Geneses de pella-gra. — Zieglers Beitrag, 3 Pathol. Anat. u. z. allg. Pathol., tome XXXVII f. 3, p. 578, 1905.
30. L. GAUTHIER. — Thèse pour le doctorat ès-sciences, Paris, 1907.
31. LUCET. — Etude expérimentale et clinique sur l'*Aspergillus fumigatus*. — *Bull. 201 de méd. vétérinaire*, p. 585, 1896.
32. MACAIGNE et NICAUD. — Recherches des réactions antigéniques dans l'aspergillose ; intradermoréaction ; réaction antigénique focale. — Soc. de Biologie, 12 février 1927.
33. CHARRIN et OSTROWSKY. — L'oidium albicans, agent pathogène général. — C. R. Ac. Sc. T. CXX, p. 1234, 1895.

34. ROGER. — Modifications du sérum chez les animaux vaccinés contre l'oidium albicans. — Soc. de Biol., 4 juillet 1896.
35. CONCETTI. — Archives des Maladies des enfants, 1900.
36. MALVOZ. — Cité dans la Revue générale de Pierre Sée : Les Mycoses. — *Gazette des Hôpitaux*, n° 30, du 15 avril 1922, p. 469.
37. WIDAL et ABRAMI. — Sero-diagnostic de la Sporotrichose par la Sporo-agglutination. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.* Paris, 25 juin 1908.

WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD, JOLTRAIN et WEIL. — *Annales de l'Institut Pasteur*, n° 1, p. 2.
38. LANGERON. — « Sporotrichose », Traité ROGER, WIDAL, TEISSIER, fasc. 4.
39. BODIN. — Les champignons parasites de l'homme.
40. NICOLAS et FAVRE. — Contribution à l'histologie pathologique des syphilides tertiaires cutanées. *Annales des Maladies Vénériennes*, juin 1907.

NICOLAS et FAVRE. — Histologie et histogénèse d'une module de syphilis cutanée. Rôle de la phlébite syphilitique dans son développement. — *Soc. Méd. Hôp.*, Lyon, 2 mars 1909.

NICOLAS et FAVRE. — Cellules géantes et follicule syphilitique dans les syphilides tertiaires cutanées et muqueuses. — *La Province Médicale*, n° 51, 21 décembre 1907.
41. FLEXNER. — Pseudo-tuberculosis hominis streptotrica. — *Journal of experimental medicine*, 1898.
42. Cités dans SARTORY et BAILLY : Les Mycoses pulmonaires et leurs parasites. Paris, 1923, p. 314-315.
43. ROGER, BORY, SARTORY. — Les Oosporoses. — *Archives de Médecine expérimentale*, mai 1909.

44. G. RIDET. — Les Oospora et les Oosporoses. Thèse, Paris, 1911.
45. L. THIRIET. — Contribution à l'étude des Oospora et des Oosporoses. — Thèse, Nancy, 1919.
46. LANGERON. — « Les Oosporoses », in Traité ROGER, WIDAL, TEISSIER, fasc. 4.
47. DIEULAFOY, CHANTEMESSE et WIDAL. — Une pseudo-tuberculose mycosique. — Congrès de Berlin, 1890 et *Gazette des Hôpitaux*, 1890.
48. RÉNON. — Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudo-tuberculose aspergillaire. — Thèse, Paris 1893.
49. BODIN et SAVOURÉ. — Archives de Parasitologie, T. VIII, 1904, p. 110 à 136.
50. RÉNON et SERGENT. — Lésions pulmonaires chez un galeux de pigeons. — Société de Biologie, 27 avril 1896.
51. MACAIGNE et NICAUD. — Aspergilliose pulmonaire primitive. — Presse Médicale, 31 mars 1926, p. 401 et suiv.
52. RÉNON. — Etude sur l'aspergilliose chez les animaux et chez l'homme. 1897.
53. GRANDSIRE. — Aspergilliose pulmonaire primitive. — Thèse, Paris, 1926.
54. BACCARANI. — Gazz. degli. osped, 29 avril 1908, n° 51.
55. ARTAULT, CASTELLANI. — Cités dans « Mycoses pulmonaires et leurs parasites », de SARTORY et BAILLY, p. 139.
56. DE MAGALHAES. — A propos de mycoses. — Revue de Médecine et d'Hygiène tropicales. Paris, 1921.
57. POTRON. — Présence d'une levure au cours d'une infection broncho-pulmonaire grave. Etude du saccharomyces Etiennei. — *Rev. Méd. de l'Est*, 1913.

58. S. W. WALKER et MONTGOMFRY. — *Journal of Amer. Med. Assoc.*, april, 5 th., 1902, p. 867.
 59. CLEARY. — A case of generalized blastomycosis. — *Trans of the Chicago pathol Soc.* VI, p. 105-113, 1904.
 60. LANGERON. — « Blastomycose », in *Traité ROGER, WIDAL, TEISSIER*, fasc. 4, p. 510 et suiv.
 61. GARIN. — Le champignon du muguet et ses manifestations anatomo-cliniques chez l'homme. — *Gaz. des Hôpitaux* n° 48, 25 avril 1914, p. 789.
- GARIN. — Le muguet pulmonaire et ses relations avec la dothiénenterie. — *Semaine Médicale*, 1911.
- GARIN et REBATTU. — Un cas de mycose pulmonaire due au muguet. — *Lyon Médical*, 1911.
62. Cités par ROGER, in *traité ROGER, WIDAL, TEISSIER*. — Article « Pseudo-tuberculoses mycosiques », p. 302.
 63. JEANSELMÉ et CHEVÁLLIER. — Sporotrichoses à foyers multiples. — *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 17 juin 1910, n° 19, p. 784.
 64. BONNET et GATÉ. — Abscès tuberculeux multiples. — *Soc. des Sciences Méd. de Lyon*, 7 janvier 1914.
 65. MOURE. — *Société de Chirurgie*, 5 mai 1920.
 66. LANDOUZY et GOUGEROT. — Arthrite sporotrichosique du coude prise pour une tumeur blanche (2^e cas) et abcès tibial pris pour un abcès froid tuberculeux, in *Thèse de CHOPIN*, 1910, p. 42.
 67. DE BEURMANN, GOUGEROT et VAUCHER. — Sporotrichoses expérimentales. — *Congrès français de Méd. de Paris*, 14 et 16 octobre 1907.
 68. E. SCHULMANN et A. MASSON. — Etude clinique d'un cas de sporotrichose pulmonaire. — *Bull. et Mém. Soc. Méd Hôp, Paris*, T. XLII, pp. 776-780, 19 juillet 1908.

69. A. SARTORY, G. BLAQUE et SCHULMANN. — Un cas de Sporotrichose pulmonaire. — C. R. Ac. Sc. T. CLXVII, p. 247, 5 août 1918.
70. RÉNON. — Du processus de curabilité dans la tuberculose aspergillaire. — Société de Biologie, 16 mars 1895.
71. WHEATON. — Case primarily of tubercle in which a fungus (aspergillus) grew in the bronches and lung, simulating actinomycosis. — Transactions of the Pathol. Soc. of London, 1890.
72. DUSCH et PAGENSTECHER. — Fall von pneumo-mycosis (aspergillus pulmonum hominum). — Virchow's Archiv, T. XI, 1857, p. 561.
73. RÉNON. — Tuberculose pulmonaire et diabète sucré. — Arch. Gén. de Méd., 1903, p. 528.
74. MARFAN. — In traité de Médecine CHARCOT, BOUCHARD, BRISSAUD, 1901, T. VII, p. 235.
75. ARTAULT. — Flore et Faune des cavernes pulmonaires. — Arch. de Parasitologie, 1898, p. 217.
76. COLLET. — Précis des maladies des l'appareil respiratoire, 1914, p. 1064.
77. BEZANÇON et CHEVALLEY. — Associations microbiennes dans l'infection tuberculeuse pulmonaire. — V^e Congrès Nat. de la Tuberculose, Strasbourg, 1923, in *Rev. de la Tub.*, 1923, p. 247.
78. GOUGEROT et JAVSIEN. — Association sporotrichose-tuberculose « Scrofuloderme » sporotrichosique et sporotrichoses papulo-nécrotiques. — Soc. Franç. de Derm et de Syphil., 12 mars 1925.
79. P. DELOIRE et M. ROSETTE. — Tuberculose et Mycoses. — *Journal de Médecine de Lyon*, nos 176 et 176 du 20 avril et du 5 mai 1927.

80. P. E. WEIL et GRÉGOIRE. — Les splénomégalias mycosiques. — Société de Chirurgie, 18 mai 1927.
- P. E. WEIL, R. GRÉGOIRE et FLANDRIN. — La splénomégalie mycosique. — Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Séance du 20 mai 1927.
- P. E. PINOY et A. NANTA. — Sur l'existence fréquente d'une mycose de la rate en Algérie. — Académie des Sciences, 7 février 1927.
81. BONNAMOUR et P. DELORE. — De la médication iodée dans la tuberculose pulmonaire. — Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, 12 mai 1925.
- BONNAMOUR et P. DELORE. — De l'administration de l'iode aux tuberculeux pulmonaires. — *Journal de Médecine de Lyon*, 5 avril 1925.
- P. DELORE. — L'iode dans les maladies infectieuses et notamment dans la tuberculose.
82. L. TIXIER et M. BARBIER. — Abscesses superficiels et profonds chez un enfant de 10 ans. Difficulté du diagnostic entre la tuberculose et une mycose. — Société de Pédiatrie, 21 juin 1921.
83. VAUDREMER, PUTHOMME et PAULIN. — Le développement du bacille tuberculeux ; applications thérapeutiques. — Académie de Médecine, 8 février 1927.
-

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	10
CHAPITRE PREMIER. — Analogies morphologiques.....	12
CHAPITRE II. — Analogies biologiques	19
CHAPITRE III. — Analogies anatomo-cliniques	29
CHAPITRE IV. — Associations de tuberculose et de mycose	51
CHAPITRE V. — Intérêt du diagnostic	61
CHAPITRE VI. — Considérations thérapeutiques	65
CONCLUSIONS.	69
BIBLIOGRAPHIE	71
